



La salud
es de todos

Minsalud

**COMISIÓN REVISORA
SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS
ACTA No.24**

SESIÓN ORDINARIA

27 y 30 DE SEPTIEMBRE DE 2019

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
 - 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS**
 - 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**
 - 3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia**
 - 3.1.8 Protocolo de biodisponibilidad y bioequivalencia**
 - 3.1.9 Modificación de dosificación y posología**
 - 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**

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:

Jorge Eliecer Olarte Caro
Jesualdo Fuentes González

Acta No. 24 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

Manuel José Martínez Orozco
Mario Francisco Guerrero Pabón
Judith Del Carmen Mestre Arellano

Secretaria de la Sala Especializada de Medicamentos
Gicel Karina López González

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Acta No. 21 de 2019 SEM
Acta No. 23 de 2019 SEM

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.4 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA ASOCIACIÓN

3.1.4.1 PANGETAN® PLUS

Expediente : 20165402
Radicado : 20191120806
Fecha : 26/06/2019
Interesado : Tecnoquímicas S.A.

Composición:

Cada Cápsula Blanda contiene Loperamida Hidrocloruro 2 mg + Simeticona 125 mg

Forma farmacéutica: Cápsula Blanda

Indicaciones:

Tratamiento sintomático de la diarrea aguda en adultos y adolescentes mayores de 12 años cuando la diarrea aguda está asociada a gases con malestar abdominal (incluyendo distensión, calambres, flatulencia).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la Loperamida, Simeticona o a alguno de los excipientes. Embarazo, pacientes en quienes debe evitarse la inhibición del peristaltismo intestinal. No debe usarse en niños menores de 12 años ni en adultos mayores. Pacientes con disentería aguda, que se caracteriza por sangre en las heces y fiebre alta. Pacientes con colitis ulcerativa aguda.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes con colitis pseudomembranosa asociada al uso de antibióticos de amplio espectro. Pacientes con enterocolitis bacteriana causada por organismos invasivos, como Salmonella, Shigella y Campylobacter. Si aparece estreñimiento, íleo o distensión abdominal el tratamiento se debe suspender de inmediato.

Precauciones y advertencias:

No administrar durante la lactancia. Dosis superiores a las recomendadas para cada edad pueden producir estreñimiento. Mantener adecuado control de líquidos y electrolitos ya que en pacientes con diarrea especialmente en niños puede ocurrir depleción de fluidos y electrolitos. En los casos asociados a deshidratación la medida más importante a seguir será la administración de una terapia adecuada de reemplazo de líquidos y electrolitos. Este medicamento debe discontinuarse si el paciente presenta distensión abdominal con ausencia de ruidos intestinales o si no se observa mejoría clínica en caso de diarrea aguda dentro de las 24 horas posteriores a su administración. Los pacientes que presenten disfunción hepática deberán ser monitoreados cuidadosamente por signos de toxicidad del SNC debido a su rápido metabolismo de primer paso. Siempre que se pueda determinar una etiología subyacente, se debe aplicar el tratamiento específico. Se han notificado casos aislados de estreñimiento con un elevado riesgo de megacolon tóxico en pacientes con SIDA, con colitis infecciosa debida a patógenos virales o bacterianos. Los pacientes con SIDA deben suspender el tratamiento ante los primeros signos de distensión abdominal y consultar inmediatamente a un médico.

Reacciones adversas:

En los ensayos clínicos de la combinación Loperamida y Simeticona para el tratamiento de los síntomas de diarrea y molestias abdominales relacionadas con la formación de gases, las reacciones adversas con mayor frecuencia asociadas al uso de este medicamento fueron náuseas y dispepsia, notificadas en 1,7 % y 1,9% de pacientes, respectivamente, y se consideraron como frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). También fueron reportadas reacciones catalogadas como poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), como somnolencia, estreñimiento y erupción.

Interacciones:

El uso simultáneo de Loperamida con medicamentos opioides puede provocar estreñimiento, debido a la similitud de sus efectos farmacológicos. No se debe ingerir alcohol durante el tratamiento con Pangetan® PLUS. La colestiramina puede inhibir los efectos antidiarreicos de la Loperamida al unirse a ella en el tracto digestivo. Como se desconoce el significado clínico de esta interacción se recomienda administrar la Loperamida 2 horas antes o después de la colestiramina. Teóricamente los fármacos que estimulan el peristaltismo pueden antagonizar los efectos clínicos de la Loperamida. Se recomienda evitar la administración concomitante de

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Loperamida con betanecol, cisaprida, metoclopramida y eritromicina ya que estos fármacos aceleran el tránsito intestinal.

La administración concomitante de 16 mg de Loperamida con quinidina o ritonavir (inhibidores de la glicoproteína P), incrementó en 2 a 3 veces las concentraciones plasmáticas de Loperamida. Se desconoce la importancia clínica de esta interacción con los inhibidores de la glicoproteína P cuando se administran las dosis habituales recomendadas de Loperamida. La administración concomitante de Loperamida (dosis única de 4 mg) con Itraconazol, un inhibidor de la CYP3A4 y glicoproteína P, dio como resultado un incremento de 3 a 4 veces las concentraciones plasmáticas de Loperamida. El gemfibrozilo, un inhibidor CYP2C8, aumentó aproximadamente 2 veces el nivel de Loperamida. La combinación de itraconazol y gemfibrozilo incrementó en 4 veces los picos plasmáticos y aumentó 13 veces el nivel plasmático total de exposición. La administración concomitante de Loperamida (16 mg) y Ketoconazol (inhibidor de CYP3A4 y glicoproteína-P), resultó en un incremento de cinco veces las concentraciones plasmáticas de Loperamida. Este incremento no estuvo asociado con incremento de los efectos farmacodinámicos. El tratamiento concomitante con desmopresina oral dio lugar a un incremento de 3 veces las concentraciones plasmáticas de desmopresina, probablemente debido a una motilidad gastrointestinal más lenta.

Como Simeticona no se absorbe en el tracto gastrointestinal, no se espera ninguna interacción entre Simeticona y otros medicamentos.

Vía de administración: Oral.

Dosificación y Grupo etario:

Adultos mayores de 18 años: Vía oral. Iniciar el tratamiento tomando 2 cápsulas, continuar con 1 cápsula después de cada deposición diarreica. No tomar más de 4 cápsulas al día. Si la diarrea persiste, se debe interrumpir el tratamiento y revalorar al paciente.

Adolescentes entre 12 y 18 años: Vía oral. Iniciar el tratamiento tomando 1 cápsula, continuar con 1 cápsula después de cada deposición diarreica. No tomar más de 4 cápsulas al día. Si la diarrea persiste, se debe interrumpir el tratamiento y revalorar al paciente.

Condición de venta: Venta Libre

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recuerda al interesado que de acuerdo con la norma farmacológica 8.1.2.0.N40 y 8.1.6.0.N30 no se permiten las



La salud
es de todos

Minsalud

asociaciones de antidiarreico con antifatulentos, por tanto se niega la asociación propuesta.

3.1.4.2 ÁCIDO FENOFÍBRICO 135 mg + ÁCIDOS OMEGA 3 900 mg

Expediente : 20164992
Radicado : 20191115883
Fecha : 18/06/2019
Interesado : Procaps S.A.

Composición:

Cada cápsula blanda con forma de dosificación unigel contiene:

Ácidos Omega 3 etil éster al 96% (Equivalente a 864 mg de EPA) 900 mg y una tableta con cubierta entérica de Ácido fenofibrico sal colina (equivalente a ácido fenofibrico) 135 mg en el interior de la cápsula.

Forma farmacéutica: Cápsula blanda de gelatina con tecnología Unigel TM

Indicaciones:

Coadyuvante en el tratamiento de la Dislipidemia Aterogénica en pacientes con bajos niveles séricos de ácidos grasos omega 3, que no han respondido a la dieta y ejercicio.

Contraindicaciones:

Los ácidos grasos omega 3 están contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida (por ej. la reacción anafiláctica) o cualquiera de sus componentes o derivados marinos. En tratamientos prolongados y para mayor seguridad se recomienda monitorear el tiempo de sangrado.

Ácido fenofibrico está contraindicado en: pacientes con insuficiencia renal severa, incluidos pacientes que reciben diálisis, pacientes con enfermedad hepática activa, incluidos aquellos con cirrosis biliar primaria y anormalidades funcionales hepáticas persistentes e inexplicables, pacientes con colecistopatía preexistente, mujeres en período de lactancia, pacientes con hipersensibilidad al Ácido fenofibrico, al fenofibrato de colina o al fenofibrato.

Cuando ácido fenofibrico se coadministre con una estatina, remitirse a la sección Contraindicaciones del prospecto de dicha estatina.

Precauciones y advertencias:

Acta No. 24 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





Omega 3

Monitoreo

Pruebas de laboratorio: En pacientes con insuficiencia hepática, la alanina aminotransferasa (ALT) y la aspartato aminotransferasa (AST) deben ser controlados periódicamente durante el tratamiento con ácidos grasos omega 3. En algunos pacientes tratados con EPA + DHA, se observó aumento de los niveles de ALT, sin un aumento concomitante en los niveles de AST. En algunos pacientes, ácidos grasos omega 3 puede aumentar los niveles de LDL-C, el cual debe ser controlado periódicamente durante el tratamiento.

Los estudios de laboratorio deben realizarse periódicamente para medir los niveles de TG del paciente durante el tratamiento.

Alergia al pescado: ácidos grasos omega 3 contiene ésteres de ácidos grasos omega-3 (EPA y DHA) obtenidos a partir de aceite de pescado. No se sabe si los pacientes con alergia al pescado y/o los crustáceos, tienen un mayor riesgo de una reacción alérgica a ácidos grasos omega 3.

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad: Se han realizado estudios de carcinogenicidad en ratas con dosis orales por sonda de hasta 2 g/kg/día, (hasta 5 veces la exposición sistémica humana después de una dosis oral de 4 g/día basado en una comparación de superficie corporal), sin aumento en la incidencia de tumores. Los etil-ésteres de AG Omega-3 no resultaron mutagénicos o clastogénicos en ensayos de aberraciones cromosómicas en las células pulmonares de hámster chino V79 o en linfocitos humanos. En un estudio de fertilidad en ratas con dosis orales por sonda de hasta 2 g/kg/día, tratadas durante 2 semanas antes y durante el apareamiento, gestación y lactancia, no se observó ningún efecto adverso sobre la fertilidad.

Uso en poblaciones específicas

Embarazo categoría C: No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Se desconoce si los ácidos grasos omega 3 pueden causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada o puede afectar la capacidad reproductiva. Ácidos grasos omega 3 debe utilizarse durante el embarazo solo si el beneficio potencial para el paciente justifica el riesgo potencial para el feto.

Datos de estudios en animales: En ratas hembras que recibieron dosis orales por sonda de hasta 2 g/kg/día de EPA+DHA, (5 veces la exposición sistémica humana con una dosis de 4 g/día basado en la comparación de la superficie corporal), comenzando dos semanas antes del apareamiento y continuando durante la gestación y la lactancia, no se observaron efectos adversos.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tampoco se observó efectos adversos en ratas preñadas que recibieron dosis orales de 2 g/kg/día por sonda desde el primer día de gestación, ni en las que lo recibieron a partir del día 14 de gestación hasta el día 21 de lactancia.

Madres lactantes: No se sabe si los etil-ésteres de ácidos grasos omega-3 se excretan en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana, se debe tener precaución cuando se administra ácidos grasos omega 3 a una mujer lactante.

Uso pediátrico: La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos no han sido establecidas.

Uso geriátrico: Un número limitado de pacientes mayores de 65 años han sido reclutados en los estudios clínicos de EPA + DHA. La seguridad y eficacia en los sujetos mayores de 60 años no parecen diferir de los de los sujetos menores de 60 años de acuerdo a los resultados.

Ácido fenofibrico

Embarazo: No se ha establecido la seguridad de ácido fenofibrico en mujeres embarazadas. No existen estudios adecuados y bien controlados llevados a cabo con ácido fenofibrico en mujeres embarazadas. Ácido fenofibrico podrá administrarse durante el embarazo únicamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. Cuando ácido fenofibrico se administre con una estatina a una mujer con capacidad fértil, remitirse a la categoría de embarazo y al prospecto de la estatina. Todas las estatinas se encuentran contraindicadas en mujeres embarazadas.

En ratas preñadas a las que se les administraron dosis orales de 14, 127 y 361 mg/kg/día en la dieta desde el día 6-15 de gestación durante el período de organogénesis, no se registraron anomalías congénitas con la dosis de 14 mg/kg/día (menos de 1 vez la dosis máxima recomendada para seres humanos [DMRH], en base a la comparación de las áreas de superficie corporal; mg/m²). Hubo evidencia de toxicidad materna con múltiplos más altos de las dosis para seres humanos.

En conejas preñadas que recibieron dosis orales por gavage de 15, 150 y 300 mg/kg/día desde el día 6-18 de gestación durante el período de organogénesis y a las que se les permitió parir, se registraron camadas abortadas con la dosis de 150 mg/kg/día (10 veces la DMRH, en base a la comparación de las áreas de superficie corporal; mg/m²). No se observaron anomalías congénitas con la dosis de 15 mg/kg/día (menos de 1 vez la DMRH, en base a la comparación de las áreas de superficie corporal; mg/m²).

En ratas preñadas que recibieron dosis orales de 15, 75 y 300 mg/kg/día en la dieta desde el día 15 de gestación hasta el día 21 de lactancia (destete), se observó toxicidad materna con menos de 1 vez la DMRH, en base a la comparación de las áreas de superficie corporal; mg/m².

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lactancia: Ácido fenofíbrico no debe emplearse en mujeres en período de lactancia. Se deberá tomar una decisión respecto de suspender la lactancia o la medicación.

Empleo en Pediatría: No se ha establecido la seguridad y eficacia de ácido fenofíbrico en monoterapia o coadministrado con una estatina en pacientes pediátricos.

Empleo en Geriatría: Ácido fenofíbrico es principalmente excretado por vía renal como ácido fenofíbrico y su conjugado glucurónido, y el riesgo de reacciones adversas a este medicamento puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Dado que los pacientes geriátricos presentan una mayor incidencia de deterioro renal, la dosis para estos pacientes deberá seleccionarse en base a la funcionalidad renal. Considerar el monitoreo de la función renal en los pacientes añosos que toman ácido fenofíbrico.

Insuficiencia Renal: Se deberá evitar el empleo de ácido fenofíbrico en pacientes con insuficiencia renal severa. La dosis deberá ser reducida en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. Se recomienda el monitoreo de la función renal en pacientes con insuficiencia renal.

Disfunción Hepática: El empleo de ácido fenofíbrico no ha sido evaluado en sujetos con disfunción hepática.

Reacciones adversas:

Omega 3

Experiencia de los ensayos clínicos: Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Las reacciones adversas notificadas en al menos 3% y con una frecuencia mayor que el placebo para los pacientes tratados con EPA + DHA, basada en datos reunidos a través de 23 estudios clínicos, se enumeran en la Tabla 3.



Tabla 3. Reacciones adversas que ocurren con una incidencia = 3% y mayor que el placebo en los estudios clínicos de EPA + DHA

Reacción adversa*	EPA + DHA (N=655)		Placebo (N=370)	
	n	%	n	%
Eructos	29	4	5	1
Dispepsia	22	3	6	2
Alteraciones del gusto	27	4	1	<1

*Los estudios incluyeron pacientes con HTG y HTG severa.

Otras reacciones adversas de los ensayos clínicos se enumeran a continuación:

- Sistema digestivo: Estreñimiento, trastornos gastrointestinales y vómitos.
- Trastornos metabólicos y nutricionales: Aumento de ALT y AST.
- Piel: Prurito y sarpullido.

Ácido fenofíbrico

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones muy diversas, la incidencia de eventos adversos observada en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse en forma directa con la incidencia exhibida en los estudios clínicos con otro fármaco. El Ácido fenofíbrico es el metabolito activo del fenofibrato. Los eventos adversos informados por el 2% o más de los pacientes tratados con fenofibrato y con mayor frecuencia que con placebo durante los estudios doble-ciego, controlados contra placebo, se señalan en la siguiente Tabla.



SISTEMA ORGÁNICO Evento adverso	Fenofibrato* (N=439)	Placebo (N=365)
ORGANISMO EN GENERAL		
Dolor abdominal	4,6 %	4,4 %
Dorsalgia	3,4 %	2,5 %
Cefalea	3,2 %	2,7 %
DIGESTIVO		
Náuseas	2,3 %	1,9 %
Constipación	2,1 %	1,4 %
EXAMENES COMPLEMENTARIOS		
Pruebas hepáticas anormales	7,5 %	1,4 %
AST elevada	3,4 %	0,5 %
ALT elevada	3,0 %	1,6 %
Creatina-cinasa elevada	3,0 %	1,4 %
RESPIRATORIO		
Trastorno respiratorio	6,2 %	5,5 %
Rinitis	2,3 %	1,1 %

* Posología equivalente a 135 mg de Ac. Fenofibrato.

Los eventos adversos llevaron a la suspensión de la terapéutica en el 5% de los pacientes tratados con fenofibrato y en el 3% de los pacientes que recibieron placebo. Los aumentos de los valores hepáticos fueron los eventos más frecuentes, provocando la suspensión del tratamiento con fenofibrato en el 1,6% de los pacientes en los estudios doble-ciegos.

Interacciones:

Omega 3

Estatinas: En los diversos estudios que evaluaron la coadministración diaria de una estatina (simvastatina 80 mg, atorvastatina 80 mg o rosuvastatina 40 mg) con EPA + DHA, 4 gramos/día no afectó el área bajo la curva (AUC) o la tasa (C_{máx}) de la exposición a las estatinas o sus metabolitos activos en estado estacionario.

Estudios in vitro utilizando microsomas hepáticos humanos indican que no existe inhibición del citocromo P450 clínicamente significativa mediada por la combinación de EPA/DHA en humanos.

Los anticoagulantes u otras drogas que afectan la coagulación: Algunos estudios con EPA + DHA han demostrado la prolongación del tiempo de sangría, el cual sin embargo no ha excedido los límites normales y no producen episodios de hemorragias clínicamente significativas. No se han realizado estudios clínicos para examinar a fondo el efecto de la administración concomitante de anticoagulantes y EPA + DHA. En algunos estudios se encontró un aumento significativo del fibrinógeno, al igual que una disminución del tiempo de coagulación en la prueba combinada de protrombina cuando se administró EPA + DHA en pacientes tratados concomitantemente con anticoagulantes orales. Estos resultados apuntan a una interacción con anticoagulantes que puede ser de relevancia clínica. Los pacientes que reciban tratamiento con ácidos grasos omega 3 y un fármaco anticoagulante o de otro tipo

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



que afecte la coagulación, (p. ej. aspirina, AINES, warfarina, cumarina), deben ser controlados periódicamente.

Ácido fenofíbrico

Anticoagulantes Orales: Se deberá tener precaución cuando se administren junto con anticoagulantes cumarínicos orales.

Secuestradores de Ácidos Biliares: Dado que los secuestradores de ácidos biliares pueden unirse a otros agentes que se administren en forma concomitante, los pacientes deben tomar ácido fenofíbrico por lo menos 1 hora antes ó 4-6 horas después de un secuestrador de ácidos biliares para evitar que interfiera con su absorción.

Inmunosupresores: Debido a que la ciclosporina y el tacrolimus pueden producir nefrotoxicidad, reduciendo el clearance de creatinina y elevando la creatinina sérica, y dado que la excreción renal es la principal vía de eliminación de los fibratos, incluido ácido fenofíbrico, existe un riesgo de interacción que puede llevar a una disminución de la función renal. Deberán considerarse cuidadosamente los beneficios y los riesgos de emplear ácido fenofíbrico con inmunosupresores y otros agentes potencialmente neurotóxicos y de emplearse, utilizar la dosis eficaz más baja posible.

Colchicina: Se han reportado casos de miopatía (incluyendo rabdomiólisis) cuando los fibratos son coadministrados con colchicina, por lo cual se recomienda extremar los cuidados ante el uso de ambos fármacos.

Estatinas: puede causar dolor muscular, sensibilidad o debilidad, que pueden ser síntomas de una condición muscular grave y rara conocida como rabdomiólisis. En algunos casos, la rabdomiólisis puede causar daño renal y muerte. El riesgo de rabdomiólisis puede ser mayor cuando se administra ácido fenofíbrico con estatinas. Si toma una estatina, informe a su médico de inmediato. Los Efectos de los fármacos coadministrados sobre la exposición sistémica al Ácido fenofíbrico con la administración de Ácido fenofíbrico o Fenofibrato se muestran en la siguiente tabla.



Fármaco coadministrado	Régimen posológico del fármaco coadministrado	Régimen posológico de Ácido fenofibrato o fenofibrato	Variaciones en la Exp. al Ácido fenofibrato	
			AUC	C _{max}
No se necesita ajustar la dosis de Ácido fenofibrato cuando se lo coadministre con los siguientes fármacos:				
<i>Agentes hipolipemiantes</i>				
Rosuvastatina	40 mg una vez al día durante 10 días	135 mg de Ac. fenofibrato una vez al día durante 10 días	↓ 2%	↓ 2%
Atorvastatina	20 mg una vez al día durante 10 días	160 mg ¹ de fenofibrato una vez al día durante 10 días	↓ 2%	↓ 4%
Pravastatina	40 mg en dosis única	3 x 67 mg ² de fenofibrato en dosis única	↓ 1%	↓ 2%
Fluvastatina	40 mg en dosis única	160 mg ¹ de fenofibrato en dosis única	↓ 2%	↓ 10%
Simvastatina	80 mg una vez al día durante 7 días	160 mg ¹ de fenofibrato una vez al día durante 7 días	↓ 5%	↓ 11%
Ezetimibe	10 mg una vez al día durante 10 días	145 mg ¹ de fenofibrato una vez al día durante 10 días	0%	↑ 3%
<i>Agentes antidiabéticos</i>				
Glimepirida	1 mg en dosis única	145 mg ¹ de fenofibrato una vez al día durante 10 días	↑ 1%	↓ 1%
Metformina	850 mg tres veces al día durante 10 días	54 mg ¹ de fenofibrato tres veces al día durante 10 días	↓ 9%	↓ 6%
Rosiglitazona	8 mg una vez al día durante 5 días	145 mg ¹ de fenofibrato una vez al día durante 14 días	↑ 10 %	↑ 3%
<i>Agentes gastrointestinales</i>				
Omeprazol	40 mg una vez al día durante 5 días	135 mg de Ac. fenofibrato en una única dosis en ayunas	↑ 6%	↑ 17%
Omeprazol	40 mg una vez al día durante 5 días	135 mg de Ac. fenofibrato en una única dosis con alimentos	↑ 4%	↓ 2%

Arcinogénesis, Tumorigénesis, Mutagénesis y Trastornos de la Fertilidad: Con Ácido fenofibrato no se llevaron a cabo estudios de carcinogénesis y fertilidad con fenofibrato de colina o Ácido fenofibrato. Sin embargo, debido a que el fenofibrato es rápidamente convertido a su metabolito activo, el Ácido fenofibrato, ya sea durante o inmediatamente después de su absorción tanto en animales como en seres humanos, los estudios llevados a cabo con fenofibrato son útiles para evaluar el perfil de toxicidad del Ácido fenofibrato. Se espera que el tratamiento con Ácido fenofibrato o fenofibrato exhiba un espectro similar de toxicidad. Con Fenofibrato Se han publicado dos estudios de carcinogénesis con fenofibrato administrado a ratas en la dieta. En el primero de los estudios de 24 meses de duración, las ratas recibieron fenofibrato en dosis de 10, 45 y 200 mg/kg/día, aproximadamente 0,3, 1 y 6 veces la dosis máxima recomendada para seres humanos (DMRH) en base a las comparaciones de las áreas de superficie corporal (mg/m²). Con la dosis de 200 mg/kg/día (6 veces la DMRH), la incidencia de carcinomas hepáticos se vio significativamente aumentada en ambos sexos. Se observó un aumento estadísticamente significativo de los carcinomas pancreáticos en los machos con dosis de 1 a 6 veces la DMRH; con dosis 6 veces superiores a la DMRH se registró un incremento en los adenomas pancreáticos y tumores testiculares benignos de células intersticiales en los machos. Se llevó a cabo un estudio de carcinogénesis de 117 semanas en ratas que comparó tres agentes farmacológicos: fenofibrato 10 y 60 mg/kg/día (0,3 y 2 veces la DMRH), clofibrato (400 mg/kg/día; 2 veces la dosis para seres humanos) y gemfibrozilo (250 mg/kg/día; 2 veces la dosis para seres humanos, en base a mg/m² de superficie corporal). El fenofibrato incrementó la incidencia de adenomas acinares pancreáticos en ambos sexos y de tumores testiculares de células intersticiales en machos en dosis 2 veces la DMRH. El clofibrato aumentó la incidencia de carcinomas hepatocelulares y de adenomas acinares pancreáticos en los machos y de nódulos neoplásicos hepáticos en las

Acta No. 24 de 2019 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hembras. El gemfibrozilo aumentó los nódulos neoplásicos hepáticos en machos y hembras, mientras que los tres agentes aumentaron la incidencia de tumores testiculares de células intersticiales en los machos. En un estudio en ratones de 80 semanas de duración, el fenofibrato, administrado en dosis de 10, 45 y 200 mg/kg/día (aproximadamente 0,2, 1 y 3 veces la DMRH en base a mg/m² de superficie corporal) aumentó significativamente la incidencia de carcinomas de hígado en ambos sexos con la dosis 3 veces superior a la DMRH. En un segundo estudio de 93 semanas de duración con dosis de 10, 60 y 200mg/kg/día, el fenofibrato incrementó significativamente los carcinomas hepáticos en machos y hembras con la dosis 3 veces superior a la DMRH. Los estudios que emplearon técnicas de microscopía electrónica demostraron la proliferación de peroxisomas después de la administración de fenofibrato a ratas. No se ha llevado a cabo un estudio adecuado para examinar la proliferación de peroxisomas en seres humanos, pero se han observado variaciones en la morfología y cantidad de peroxisomas en seres humanos tras el tratamiento con otros miembros de la clase de los fibratos cuando se compararon biopsias hepáticas anteriores y posteriores al tratamiento en el mismo individuo. El fenofibrato ha demostrado estar exento de potencial mutagénico en los siguientes ensayos: Ames y micronúcleo *in vivo*/rata. Además, el Ácido fenofibrato ha demostrado estar exento de potencial mutagénico en los siguientes ensayos: Ames, linfoma de ratón, aberraciones cromosómicas e intercambio de cromátidas hermanas en linfocitos humanos y síntesis de ADN no programada en hepatocitos primarios de ratas. En un estudio de fertilidad, se administró a ratas dosis orales de fenofibrato en la dieta. Los machos recibieron las dosis durante 61 días antes del apareamiento y las hembras desde 15 días antes del apareamiento hasta el destete, sin efecto adverso sobre la fertilidad en dosis de hasta 300 mg/kg/día (aproximadamente 10 veces la DMRH), en base a las comparaciones de las áreas de superficie corporal en mg/m².

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: 1 cápsula al día.

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 para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios adicionales de la asociación puesto que la información presentada describe un estudio que comparó P-OM3+fenofibrato versus fenofibrato en monoterapia con resultados dudosos de eficacia en el desenlace de reducción de niveles de triglicéridos con una significancia estadística que supera el límite aceptable, además las dosis utilizadas en el estudio difieren de las dosis en la indicación propuesta.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.4.3 GYNECONAZOL FAST

Expediente : 20166052
Radicado : 20191128273
Fecha : 08/07/2019
Interesado : Exeltis SAS

Composición:

Cada ovulo contiene Tioconazol 200 mg, Tinidazol 300 mg, Lidocaina Clorhidrato 123.26 mg (equivalente a 100 mg de Lidocaína base)

Forma farmacéutica: Ovulo vaginal

Indicaciones:

Está indicado para el tratamiento de la candidiasis vaginal causada por *Candida albicans*, vaginosis bacteriana causada por *Gardnerella vaginalis* y bacterias anaeróbicas, Vaginitis tricomoniasica causada por *Trichomonas vaginalis* y para infecciones vaginales mixtas.

Contraindicaciones:

Gyneconazol Fast no debe utilizarse:

- En pacientes con hipersensibilidad confirmada a los ingredientes activos o sus derivados.
- Durante el primer trimestre de embarazo.
- Durante el periodo de lactancia.
- En pacientes con trastornos neurológicos orgánicos.
- En pacientes con cuadro actual o antecedentes de discrasia sanguínea.
- Durante el tratamiento no se deben ingerir bebidas alcohólicas.

Precauciones y advertencias:

Únicamente para uso intravaginal: no debe ingerirse o aplicarse por otras vías.

Como ocurre con otras sustancias de estructura similar, tinidazol no debe utilizarse en pacientes con cuadro actual o antecedentes de discrasia sanguínea. Puede desarrollarse leucopenia o neutropenia transitorias. En los estudios preclínicos y clínicos no se observaron anomalías hematológicas persistentes.

Se debe advertir a los pacientes de no consumir alcohol durante la terapia y durante al menos 3 días después de finalizado el tratamiento, debido a la posibilidad de reacciones disulfirámicas.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No debe utilizarse en mujeres vírgenes ni en jóvenes que no han madurado sexualmente.

Se debe utilizar cuidadosamente en pacientes con trastornos cardiovasculares.

Los óvulos no deben utilizarse con diafragmas anticonceptivos ni preservativos ya que la base del óvulo puede dañar el caucho.

La lidocaína puede producir trastornos del ritmo cardíaco, dificultad para respirar, coma e incluso la muerte cuando se aplica especialmente sobre superficies cutáneas extensas y bajo oclusión.

Otros productos vaginales (por ejemplo, tampones, duchas o espermicidas) no deben utilizarse concurrentemente durante el tratamiento.

Los compañeros sexuales con *Trichomonas vaginalis* deben tratarse al mismo tiempo.

Reacciones adversas:

La frecuencia de los eventos adversos listados a continuación se define utilizando la siguiente convención:

Muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$), desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Gyneconazol Fast se tolera muy bien en el área de aplicación.

Los efectos adversos relacionados con la utilización sistémica de los ingredientes activos en Gyneconazol Fast se enumeran a continuación, aunque no se reportan en la administración vaginal. Debido a que las concentraciones en sangre de tinidazol, tioconazol y lidocaína son bajas en la administración intravaginal, se espera que estos efectos adversos se observen muy raramente.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Desconocida: leucopenia (transitoria)

Trastornos del sistema inmunológico:

Desconocida: reacciones alérgicas (choque anafiláctico puede observarse en los casos severos).

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: debilidad, fatiga, malestar general, cefalea, mareo.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Desconocida: ataxia, coma (rara), confusión (rara), depresión (rara), pérdida de la sensación, somnolencia, insomnio, alteraciones del sueño, ansiedad, psicosis, crisis epilépticas, disartria, agitación, aprehensión, vértigo, neuropatía periférica, convulsión, calambre, superexcitación, desorientación, euforia, alucinaciones, hiperestesia, hipostesia, letargia.

Trastornos cardiacos o vasculares:

Desconocida: arritmia, bradicardia, espasmo arterial, colapso cardiovascular, aumento del umbral del desfibrilador, edema, rubefacción, bloqueo cardiaco, hipotensión, supresión del nodo sinusal.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: sabor metálico/amargo en la boca, náuseas, anorexia, pérdida del apetito, flatulencias, dispepsia, calambre abdominal, trastorno epigástrico, vómito, estreñimiento.

Desconocida: dolor abdominal, diarrea, lengua con sarro (rara), estomatitis, decoloración de la lengua, xerostomía, colitis pseudomembranosa.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Desconocida: prurito, urticaria, edema angioneurótico, erupción cutánea.

Trastornos renales y urinarios:

Frecuente: oscurecimiento de la orina.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Desconocida: ardor local, disuria, edema, irritación local, prurito, secreción vaginal, dispareunia, nocturia, dolor vaginal.

Interacciones:

Debido a la absorción del tinidazol, las siguientes interacciones pueden observarse si se utiliza concomitantemente con los siguientes medicamentos:

Acenocumarol, anisindiona, dicumarol, fenindiona, fenprocumona, warfarina: aumento del riesgo de hemorragia.

Colestiramina: disminución de la eficacia de tinidazol.

Cimetidina: aumento de la concentración plasmática de tinidazol.

Ciclosporina: aumento de la concentración de ciclosporina.

Disulfiram: síntomas de toxicidad relacionada con el sistema nervioso central (síntomas psicóticos, confusión)



Fluorouracilo: aumento en la concentración plasmática de fluorouracilo y posibles signos de intoxicación por fluorouracilo (granulocitopenia, anemia, trombocitopenia, estomatitis, vómito).

Fosfenitoína: aumento del riesgo de toxicidad de la fenitoína y/o disminución de la concentración plasmática de tinidazol.

Ketoconazol: aumento de la concentración plasmática de tinidazol.

Litio: aumento de la concentración plasmática de litio y signos de toxicidad por litio (debilidad, temblor, polidipsia, confusión).

Fenobarbital: disminución de la concentración plasmática de tinidazol.

Fenitoína: aumento del riesgo de toxicidad por fenitoína y/o disminución de la concentración plasmática de tinidazol.

Rifampina: disminución de la concentración plasmática de tinidazol.

Tacrolimus: aumento de la concentración de tacrolimus.

Inductores/inhibidores de CYP3A4: disminución de la eficacia de tinidazol o aumento del riesgo de reacciones adversas (los inhibidores de CYP3A4 como cimetidina o ketoconazol pueden producir prolongación de las semividas de eliminación de tinidazol, disminución de la depuración plasmática y aumento de la concentración plasmática).

Debido a la absorción del tioconazol, se pueden observar las interacciones indicadas a continuación si se utiliza concomitantemente con los siguientes medicamentos:

Oxycodona: la administración simultánea de tinidazol y oxycodona puede aumentar la concentración plasmática de oxycodona y disminuir la depuración de oxycodona debido a la absorción de tioconazol.

Debido a la absorción de lidocaína, las siguientes interacciones pueden observarse si se utilizan concomitantemente con los medicamentos indicados a continuación:

Propranolol: disminución de la depuración plasmática de lidocaína.

Cimetidina: disminución de la depuración plasmática de lidocaína.

Productos antiarrítmicos: aumento de la toxicidad de lidocaína.

Fenitoína o barbitúricos: disminución de la concentración plasmática de lidocaína.

Acta No. 24 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: Vaginal

Dosificación y Grupo etario:

Posología / Frecuencia y duración de la administración:

No utilizar sin consultar al médico. Si no lo recomienda el médico de otra forma, se debe insertar un óvulo en la parte superior de la vagina por la noche durante 3 días.

No se recomienda utilizar dos veces al día de ninguna forma.

No se recomienda la administración de Gyneconazol Fast durante el periodo menstrual debido al deterioro de la eficacia del producto o a las dificultades que se presentan para la administración.

Método de administración:

Únicamente para uso intravaginal. Gyneconazol Fast debe aplicarse en posición de cubito supino, en la parte superior de la vagina.

No debe ingerirse o aplicarse por otras vías.

Información adicional sobre poblaciones especiales:

Insuficiencia renal/hepática:

En pacientes con insuficiencia renal severa no se observaron cambios significativos en los parámetros farmacocinéticos ($CrCL < 22$ mL/min.) de tinidazol. Por tanto, no son necesarios ajustes de la dosis en pacientes con dicha condición.

La depuración de tinidazol aumenta significativamente durante la hemodiálisis y la semivida se reduce de 12 a 4,9 horas. Durante un procedimiento de diálisis de 6 horas, se eliminó 43% del tinidazol disponible. Si tinidazol se va a aplicar antes de la hemodiálisis, se recomienda la administración de media dosis de tinidazol después de la hemodiálisis.

No existen datos disponibles sobre la farmacocinética de tinidazol en pacientes con insuficiencia hepática. La dosis recomendada de tinidazol debe administrarse cuidadosamente en pacientes con insuficiencia hepática.

La semivida de la lidocaína puede prolongarse al doble o más en pacientes con insuficiencia hepática. La insuficiencia hepática no afecta la farmacocinética de la lidocaína, sin embargo,

Acta No. 24 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

puede aumentar la acumulación de los metabolitos. Los pacientes con insuficiencia hepática y/o renal deben tener en cuenta estas características.

Población pediátrica:

No utilizar en niños menores de 12 años de edad.

Población geriátrica:

En los pacientes adultos mayores de 65 años se administra la misma dosis de los adultos.

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 y del inserto y la información para prescribir con radicado 20191128273 para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora no encuentra racional el uso de la asociación de lidocaína, tinidazol y tioconazol por cuanto no demuestra la utilidad del anestésico local en la preparación. El estudio allegado tiene poca casuística, fue abierto y cuyos resultados no evidenciaron beneficios sugeridos en cuanto a una mejor satisfacción y tolerabilidad en las pacientes. Por tanto, la Sala considera que no existe justificación para la asociación en la indicación propuesta.

3.1.4.4. Q-TIB

Expediente : 20166140
Radicado : 20191129517
Fecha : 09/07/2019
Interesado : Cipla Limited

Composición:

Cada tableta contiene 300 mg de Isoniazida + 25 mg de Piridoxina Clorhidrato + 800 mg de Sulfametoxazol + 160 mg de Trimetoprim

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Isoniazida / Piridoxina Clorhidrato / Sulfametoxazol Trimetoprim 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg Tabletas está indicado para adultos infectados con VIH, adolescentes y niños que

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pesen más de 14 kg para la prevención de infecciones oportunistas particularmente tuberculosis, *Pneumocystis jirovecii* (P. carinii) neumonía, malaria por *Plasmodium falciparum*, toxoplasmosis e infecciones bacterianas sensibles al sulfametoxazol / trimetoprim.

La decisión sobre el tratamiento preventivo con Isoniazida / Piridoxina Clorhidrato / Sulfametoxazol / Trimetoprim 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg Tabletas debe tener en cuenta la prevalencia local de tuberculosis, malaria e infecciones bacterianas relevantes y de las pautas oficiales sobre la prevención de infecciones oportunistas. Las pautas normalmente incluirán aquellas de la OMS:

Pautas consolidadas sobre prevención, diagnóstico, tratamiento y atención del VIH para personas poblaciones clave (2016).

Directrices sobre el tratamiento de la infección tuberculosa latente (2015).
Pautas para el tratamiento de la malaria, 3ª ed. (2015).

La piridoxina en el producto Isoniazida / Clorhidrato de Piridoxina / Sulfametoxazol / Trimetoprim 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg Tabletas previene la neuropatía inducida por isoniazida.

Contraindicaciones:

Isoniazida / Piridoxina Clorhidrato / Sulfametoxazol / Trimetoprim 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg

Las tabletas están contraindicadas en pacientes con:

- hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes activos, a los medicamentos con sulfonamida o a alguno de los excipientes
- enfermedad hepática aguda que incluye enfermedad hepática inducida por fármacos y daño parenquimatoso hepático marcado.
- reacciones adversas severas previas a la isoniazida, como fiebre de medicamentos, escalofríos y artritis
- Daño hepático previo inducido por isoniazida
- reacciones adversas severas previas a la isoniazida, como fiebre medicamentosa, escalofríos y artritis
- riesgo de porfiria aguda
- Trombocitopenia inmunitaria previa inducida por trimetoprim o sulfonamida
- Anemia megaloblástica por deficiencia de folato.

Las tabletas / 800 mg / 160 mg tampoco deben usarse concomitantemente con clozapina, ya que este uso puede aumentar el riesgo de mielosupresión y trastornos sanguíneos graves.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones y advertencias:

Infección activa

Las tabletas de Isoniazida / Piridoxina Clorhidrato / Sulfametoxazol / Trimetoprim 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg No se deben administrar a pacientes con una infección en curso, como tuberculosis activa, malaria u otra infección. La infección debe ser tratada con el régimen antimicrobiano apropiado.

Reacciones de hipersensibilidad

En raras ocasiones, el sulfametoxazol / trimetoprim puede causar reacciones cutáneas graves y potencialmente mortales, como la necrólisis epidérmica tóxica o el síndrome de Stevens-Johnson, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar reacciones cutáneas y se les debe recomendar que informen de inmediato los signos y síntomas, como erupción cutánea con ampollas, decoloración de la piel, lesiones de la mucosa, dolor de garganta, fiebre, artralgia, palidez e ictericia. Si se sospecha una reacción cutánea grave, se debe interrumpir el tratamiento con Isoniazida / Piridoxina Clorhidrato / Sulfametoxazol / Trimetoprim 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg y el paciente nunca debe recibir sulfametoxazol / trimetoprim.

El paciente también debe ser monitoreado para detectar signos y síntomas de otras reacciones inducidas por sulfametoxazol / trimetoprim, como necrosis hepática fulminante e hipersensibilidad del tracto respiratorio (con tos, falta de aliento e infiltrados pulmonares). Las tabletas de Isoniazida / Piridoxina Clorhidrato / Sulfametoxazol / Trimetoprim 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg deben suspenderse si se producen estas reacciones.

Puede producirse pancreatitis inducida por isoniazida. Se debe aconsejar a los pacientes que informen cualquier signo y síntoma de pancreatitis. Las tabletas de Isoniazida / Piridoxina Clorhidrato / Sulfametoxazol / Trimetoprim 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg deben suspenderse y el paciente nunca debe recibir isoniazida si el paciente desarrolla pancreatitis. Los pacientes hipersensibles a la etionamida, al ácido nicotínico (niacina), a la pirazinamida ya otros medicamentos relacionados químicamente también pueden ser hipersensibles a la isoniazida en las tabletas de clorhidrato de piridoxina / sulfametoxazol / trimetoprim 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg.

Daño hepático

La función hepática debe evaluarse antes de comenzar el tratamiento con Isoniazida / Piridoxina Clorhidrato / Sulfametoxazol / Trimetoprim 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg y regularmente durante el tratamiento porque los pacientes con VIH tienen un alto riesgo de hepatitis con isoniazida. Las tabletas de Isoniazida / Piridoxina Clorhidrato / Sulfametoxazol / Trimetoprim 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg deben suspenderse si el paciente presenta síntomas de daño hepático. Se debe recomendar a los pacientes que notifiquen las

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



características del daño hepático, como orina oscura, ictericia, malestar, fatiga, sensibilidad abdominal (especialmente en el cuadrante superior derecho), anorexia y náuseas.

El riesgo de daño hepático aumenta si los pacientes:

- Son mayores de 35 años
- Acetiladores lentos (el metabolismo de la isoniazida es más lento, lo que puede causar la acumulación de isoniazida)
- Beber alcohol diariamente o en exceso
- Tiene una enfermedad crónica del hígado
- Están desnutridos
- Tomar medicamentos hepatotóxicos concomitantemente
- Abusar de las drogas inyectándolos.

Trastornos sanguíneos y deficiencia de folato.

Se debe vigilar al paciente para detectar signos y síntomas de trastornos sanguíneos graves (como trombocitopenia, agranulocitosis y anemia aplásica) inducidos por sulfametoxazol / trimetoprim. Las tableta de Isoniazida / Piridoxina Clorhidrato / Sulfametoxazol / Trimetoprim 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg deben suspenderse si se producen trastornos sanguíneos graves.

Las tabletas de Isoniazida / Piridoxina Clorhidrato / Sulfametoxazol / Trimetoprim 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg no deben administrarse a pacientes con trastornos sanguíneos graves a menos que el paciente pueda ser supervisado de cerca.

Se recomienda el control regular de los recuentos sanguíneos en pacientes con deficiencia de folato (como los ancianos, malnutridos o con síndrome de malabsorción, abuso de alcohol o tratamiento antiepiléptico). El riesgo de trastornos sanguíneos debido al sulfametoxazol / trimetoprim es mayor en aquellos con deficiencia de folato.

Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

Los pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato (G6PD) deben monitorearse por riesgo de hemólisis debido a que las tabletas de sulfametoxazol / trimetoprim en isoniazida / hidrocloreuro de piridoxina / sulfametoxazol / trimetoprim 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg pueden inducir hemólisis.

Diabetes mellitus

Los pacientes con diabetes deben controlarse cuidadosamente porque las tabletas de la isoniazida en Isoniazida / Clorhidrato de piridoxina / Sulfametoxazol / Trimetoprim 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg pueden afectar el control de la glucosa en la sangre.

Hipercalcemia y acidosis metabólica.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El potasio sérico debe controlarse en pacientes con riesgo de hiperpotasemia e hiponatremia que estén tomando sulfametoxazol / trimetoprim.

El sulfametoxazol / trimetoprim se asocia con la acidosis metabólica y los pacientes que toman tabletas de isoniazida / hidrocloreuro de piridoxina / sulfametoxazol / trimetoprim 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg deben vigilarse estrechamente si se sospecha una acidosis metabólica.

Neuropatía periférica

Los pacientes con neuropatía periférica o afecciones que predisponen a la neuropatía deben ser controlados cuidadosamente. Si bien la piridoxina en Isoniazida / Piridoxina Clorhidrato / Sulfametoxazol / Trimetoprim 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg Tabletas reduce el riesgo de neuropatía periférica inducida por isoniazida, se requiere atención en condiciones tales como malnutrición, insuficiencia renal, alcoholismo y diabetes.

Cristaluria

El paciente debe beber suficientes líquidos para mantener la producción adecuada de orina y evitar así el pequeño riesgo de cristaluria debido a la precipitación de cristales de sulfonamida. El riesgo de cristaluria aumenta en pacientes desnutridos.

Colitis antibacteriana asociada

Se debe considerar la posibilidad de colitis asociada con antibacterianos (pseudomembranosa) si el paciente desarrolla diarrea. En raras ocasiones, el uso a largo plazo de un antibacteriano puede llevar al crecimiento excesivo de *Clostridium difficile*, lo que causa una colitis asociada a antibacterianos potencialmente grave. Las tabletas de Isoniazida / Piridoxina Clorhidrato / Sulfametoxazol / Trimetoprim 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg deben suspenderse si se sospecha una colitis antibacteriana asociada y debe considerarse el tratamiento específico de la infección por *C. difficile*. No se deben administrar medicamentos antidiarreicos (es decir, medicamentos que inhiban la peristalsis).

Vejez

Los pacientes ancianos son más susceptibles a los efectos secundarios de Isoniazida / Piridoxina Clorhidrato / Sulfametoxazol / Trimetoprim 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg Tabletas, particularmente debido a la posibilidad de deterioro de la función renal y hepática y al uso concomitante de otros medicamentos.

Reacciones adversas:

Efectos adversos

Los efectos adversos más comunes de la isoniazida son la neuropatía periférica (pero es menos probable con los Tabletas de isoniazida / hidrocloreuro de piridoxina / sulfametoxazol / trimetoprim 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg debido a la presencia de piridoxina) y aumento transitorio en la transaminasa sérica; el efecto adverso más común del sulfametoxazol /



trimetoprim es un trastorno gastrointestinal (por ejemplo, náuseas, vómitos y anorexia), reacciones cutáneas (por ejemplo, erupción cutánea y urticaria) e hiperpotasemia.

Los eventos adversos informados con isoniazida y sulfametoxazol / trimetoprim se enumeran a continuación. Cuando pueden estimarse, las frecuencias se definen como muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($1/100-1/10$), poco comunes ($1/1000-1/100$), raras ($1/10\ 000-1/1000$) o muy raras ($\leq 1/10\ 000$) que incluyen informes aislados, o desconocidos (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos gastrointestinales comunes: náuseas, diarrea. Poco comunes: vómitos.

Muy raros: glositis, estomatitis, colitis asociada con antibacterianos (pseudomembranosa), disminución del apetito

Desconocido: flatulencia, anorexia, boca seca, dolor abdominal, pancreatitis, estreñimiento.

Trastornos hepatobiliares

Muy comunes: aumentos transitorios de las transaminasas séricas.

Poco comunes: hepatitis.

Muy raras: aumento de bilirrubina en la sangre, ictericia colestásica, necrosis hepática.

Trastornos metabólicos y nutricionales.

Muy comunes: hiperpotasemia.

Muy raras: hipoglucemia, hiponatremia, acidosis metabólica, acidosis tubular renal

Desconocido: hiperglucemia, pelagra.

Trastornos cardiacos

Desconocido: Prolongación del intervalo QT que da lugar a taquicardia ventricular y arritmias Torsade de Pointes Sangre y sistema linfático.

Muy raras: leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, agranulocitosis, anemia megaloblástica, anemia aplásica, anemia hemolítica, metahemoglobinemia, eosinofilia, púrpura, hemólisis en deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

Desconocido: anemia sideroblástica, neutropenia con eosinofilia.

Trastornos del sistema nervioso

Muy comunes: neuropatía periférica, pero la inclusión de piridoxina en Q-TIB reduce en gran medida este riesgo

Común: dolor de cabeza

Poco comunes: convulsiones, encefalopatía tóxica.

Muy raros: meningitis aséptica, neuritis periférica, ataxia, vértigo, tinnitus, mareo

Desconocido: temblor, hiperreflexia.

Desórdenes psiquiátricos

Poco comunes: deterioro de la memoria, psicosis tóxica.

Muy raras: depresión, alucinaciones.

Desconocido: confusión, desorientación, alucinaciones, apatía, nerviosismo, insomnio.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: enfermedad del suero, reacción anafiláctica, miocarditis alérgica, angioedema, pirexia, vasculitis por hipersensibilidad parecida a la púrpura de Henoch-Schoenlein, periarteriitis nodosa, lupus sistémico eritematoso

Desconocido: anafilaxis, púrpura trombocitopénica idiopática.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.

Muy raras: tos, disnea, infiltración pulmonar

Desconocido: neumonitis (alérgica)

Infecciones e infestaciones.

Común: crecimiento excesivo de Candida

Trastornos renales y urinarios.

Muy raros: insuficiencia renal (a veces informada como insuficiencia renal), nefritis tubulointersticial

Desconocido: retención urinaria, aumento de nitrógeno ureico en sangre y creatinina sérica, nefrosis tóxica con oliguria y anuria, cristaluria, nefrotoxicidad en asociación con ciclosporina

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo.

Muy raras: artralgia, mialgia.

Desconocido: artritis; Se ha notificado rhabdomiolisis en pacientes con infección por VIH que reciben sulfametoxazol / trimetoprim para tratar o prevenir la neumonitis por P. jirovecii

Trastornos oculares

Muy raras: uveítis.

Desconocido: atrofia óptica o neuritis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.

Común: erupción

Muy raras: fotosensibilidad, dermatitis exfoliativa, erupción de fármaco fijo, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica

Desconocido: reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), prurito, urticaria.

Trastornos generales

Desconocido: eosinofilia, vasculitis, linfadenopatía, síndrome reumático, debilidad, fatiga.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Efectos hematológicos

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La mayoría de los efectos hematológicos son leves y son reversibles al interrumpir el tratamiento. Sin embargo, rara vez, los efectos pueden ser graves, especialmente en los ancianos, en aquellos con disfunción hepática o renal o en aquellos con deficiencias de folato. Han ocurrido muertes en pacientes en riesgo y estos pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente.

Meningitis aséptica

La meningitis aséptica es rápidamente reversible con la retirada del fármaco, pero en algunos casos puede reaparecer con el tratamiento con sulfametoxazol / trimetoprim o trimetoprim solo.

Reacciones de hipersensibilidad pulmonar.

La tos, la disnea y la infiltración pulmonar pueden ser indicadores tempranos de hipersensibilidad respiratoria que, si bien es muy poco frecuente, puede ser mortal.

Notificación de sospechas de reacciones adversas.

La notificación de sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite un seguimiento continuo del balance beneficio-riesgo del medicamento. Se solicita a los profesionales de la salud que informen cualquier sospecha de reacciones adversas al titular de la autorización de comercialización o, si está disponible, a través del sistema nacional de informes.

Interacciones:

La isoniazida inhibe el CYP2C19 y el CYP3A4, el sulfametoxazol inhibe el CYP2C9 y el trimetoprim el CYP2C8 y el transportador OCT2. Las Tabletas de Isoniazida / Piridoxina Clorhidrato / Sulfametoxazol / Trimetoprim 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg se deben usar con cuidado cuando se administran conjuntamente con medicamentos que utilizan principalmente estas vías, ya que pueden aumentar los niveles de estos en la sangre.

Diuréticos

Diuréticos tiazídicos: el riesgo de trombocitopenia puede aumentar especialmente en los ancianos.

Diuréticos ahorradores de potasio: el riesgo de hiperpotasemia aumenta con el uso concomitante de sulfametoxazol / trimetoprim y diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, amilorida, tramitaren y espironolactona)

Anticoagulantes

La isoniazida puede aumentar los efectos anticoagulantes de los cumarínicos (por ejemplo, warfarina) y las indandiones (por ejemplo, fenindiona). Es posible que se requiera un control



estricto de la actividad anticoagulante y que se ajuste la dosis de anticoagulante si es necesario.

El sulfametoxazol / trimetoprim también puede aumentar los efectos anticoagulantes de las cumarinas (por ejemplo, la warfarina). Puede requerirse una estrecha vigilancia del efecto anticoagulante y, si es necesario, ajustar la dosis de anticoagulante.

Antiepilépticos

La isoniazida puede aumentar los niveles plasmáticos de fenitoína, carbamazepina, etosuximida y valproato. Es posible que la dosis del antiepiléptico deba ajustarse de acuerdo con las concentraciones plasmáticas del antiepiléptico y los efectos secundarios.

La isoniazida utilizada concomitantemente con carbamazepina, fenitoína y primidona puede aumentar el riesgo de daño hepático.

El sulfametoxazol / trimetoprim puede aumentar el riesgo de toxicidad por fenitoína. Puede requerirse una vigilancia más estrecha de la toxicidad y de los niveles de fenitoína en suero.

Sedantes, analgésicos y anestésicos.

Benzodiazepinas: la isoniazida puede aumentar los niveles plasmáticos de benzodiazepinas (como diazepam, flurazepam, midazolam y triazolam). Es posible que deba reducirse la dosis de benzodiazepina en caso de sedación excesiva. Además, el uso concomitante de isoniazida y algunas benzodiazepinas puede aumentar el riesgo de daño hepático.

Alfentanilo: la isoniazida puede prolongar la duración de la acción del alfentanilo. La dosis de alfentanilo puede necesitar ser ajustada.

Paracetamol: el uso concomitante de isoniazida y paracetamol puede aumentar el riesgo de daño hepático y posiblemente daño renal.

Anestésicos generales: la isoniazida puede aumentar la formación del metabolito de fluoruro inorgánico potencialmente nefrotóxico del enflurano cuando se usa concomitantemente. Además, el uso concomitante de isoniazida y anestésicos generales puede aumentar el riesgo de daño hepático.

Antipsicóticos

Clorpromazina: la carbamazepina puede reducir el metabolismo de la isoniazida. Los pacientes deben ser controlados cuidadosamente para detectar la toxicidad por isoniazida.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clozapina: debe evitarse el uso concomitante de sulfametoxazol / trimetoprim con clozapina debido al riesgo de trastornos sanguíneos graves.

Haloperidol: la isoniazida puede aumentar los niveles plasmáticos de haloperidol. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar efectos excesivos del haloperidol y, si es necesario, ajustar la dosis de haloperidol.

Medicamentos que actúan sobre el sistema inmunológico.

Metotrexato: el uso concomitante de sulfametoxazol / trimetoprim y metotrexato puede aumentar el riesgo de supresión de la médula ósea y provocar trastornos sanguíneos (efecto aditivo sobre el metabolismo del folato). El sulfametoxazol / trimetoprim se debe administrar de forma conjunta con metotrexato solo si los beneficios superan el riesgo y bajo un control cuidadoso de los parámetros hematológicos

Ciclosporina: el uso concomitante de sulfametoxazol / trimetoprim y ciclosporina puede aumentar el riesgo de insuficiencia renal. Se recomienda una estrecha vigilancia de la función renal.

Corticosteroides: la prednisolona puede reducir el nivel plasmático de isoniazida y la dosis de isoniazida puede ser necesaria, especialmente en pacientes con acetiladores rápidos.

Fármacos que actúan sobre el sistema cardiovascular.

Digoxina: El uso concomitante de sulfametoxazol / trimetoprim y digoxina puede aumentar el riesgo de toxicidad por digoxina. Se recomienda controlar los niveles de digoxina en plasma.

Procainamida: el uso concomitante con isoniazida puede aumentar las concentraciones plasmáticas de isoniazida. Los pacientes deben ser controlados cuidadosamente para detectar la toxicidad por isoniazida.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y antagonistas del receptor de angiotensina II: El riesgo de hiperpotasemia aumenta con el uso concomitante de sulfametoxazol / trimetoprim e inhibidores de la ECA (por ejemplo, enalapril y quinapril) y antagonistas de los receptores de angiotensina-II.

Propranolol: el uso concomitante de isoniazida con Propranolol puede aumentar el nivel plasmático de isoniazida.

Drogas antiinfecciosas

Amodiaquina: el uso concomitante de sulfametoxazol / trimetoprim y amodiaquina puede aumentar el riesgo de trastornos sanguíneos; El uso concomitante está contraindicado.

Sulfadoxina / pirimetamina: el uso concomitante de sulfametoxazol / trimetoprim y sulfadoxina

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



/ pirimetamina puede aumentar el riesgo de reacciones cutáneas graves; El uso concomitante está contraindicado.

Pirimetamina: el uso concomitante de sulfametoxazol / trimetoprim y pirimetamina puede aumentar el riesgo de trastornos sanguíneos, como pancitopenia y anemia megaloblástica. Se recomienda una estrecha vigilancia de los parámetros hematológicos si no se puede evitar la administración concomitante (efecto aditivo sobre el metabolismo del folato).

Itraconazol y ketoconazol: la isoniazida puede reducir notablemente los niveles plasmáticos de itraconazol y no se recomienda el uso concomitante. La isoniazida también puede reducir los niveles plasmáticos de ketoconazol.

Medicamentos que pueden elevar el nivel sérico de potasio.

El riesgo de hiperpotasemia aumenta con el uso concomitante de sulfametoxazol / trimetoprim y medicamentos como los diuréticos ahorradores de potasio, los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

Drogas mielosupresoras

El uso concomitante de sulfametoxazol / trimetoprim con medicamentos mielosupresores como la amodiaquina, zidovudina y ganciclovir puede causar trastornos sanguíneos. Si no se puede evitar un tratamiento concomitante, los parámetros hematológicos del paciente deben ser monitoreados de cerca.

Drogas hepatotóxicas

El uso concomitante de isoniazida con fármacos hepatotóxicos puede aumentar el riesgo de daño hepático. Tales fármacos incluyen antiepilépticos (por ejemplo, carbamazepina, primidona y fenitoína), anestésicos generales, benzodiacepinas y disulfiram.

Drogas neurotóxicas

El uso concomitante de isoniazida con otros fármacos neurotóxicos puede conducir a una neurotoxicidad aditiva.

Otras drogas

Teofilina: la isoniazida puede aumentar los niveles plasmáticos de teofilina. Es posible que la dosis de teofilina deba ajustarse de acuerdo con los niveles plasmáticos de teofilina.

Medicamentos hipoglucemiantes: el uso concomitante de sulfametoxazol / trimetoprim con medicamentos para el tratamiento de la diabetes tipo 2 (incluidas las sulfonilureas) puede aumentar el efecto hipoglucémico.

Antiácidos: los antiácidos como el hidróxido de aluminio pueden reducir la absorción de isoniazida. Los pacientes deben evitar el uso simultáneo y tomar isoniazida al menos 1 hora antes de tomar el antiácido.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacción con alimentos y bebidas.

Alcohol: el consumo diario o excesivo de alcohol puede aumentar el riesgo de daño hepático inducido por isoniazida. Se debe recomendar encarecidamente a los pacientes que restrinjan el consumo de alcohol y aquellos que consumen alcohol en exceso deben ser controlados por hepatotoxicidad.

Queso y pescado: la ingestión simultánea de isoniazida con alimentos ricos en histamina o tiramina puede producir enrojecimiento o picazón en la piel, sensación de calor, latidos cardíacos rápidos o fuertes, sudor, escalofríos o sensación pegajosa, dolor de cabeza o mareo

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Las tabletas Isoniazida / Piridoxina Clorhidrato / Sulfametoxazol / Trimetoprim 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg deben tomarse una vez al día y la duración del tratamiento debe tener en cuenta las pautas oficiales y dependerá de la recuperación de la inmunidad del paciente.

Adultos

1 tableta una vez al día.

Adolescentes y niños

Peso corporal	Dosis
Menos de 14 kg	Isoniazida / Piridoxina Clorhidrato / Sulfametoxazol / Trimetoprim 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg Tabletas no es adecuado; use productos alternativos que contengan cantidades más bajas de los ingredientes activos para administrar dosis adecuadas de isoniazida, piridoxina, sulfametoxazol y trimetoprim.
14–24.9 kg	½ tableta una vez al día
25 kg y más	1 tableta una vez al día

Método de administración

Las tabletas deben tomarse aproximadamente a la misma hora cada día, preferiblemente con el estómago vacío (al menos una hora antes de una comida o al menos dos horas después de una comida).

Las tabletas se pueden dividir en dos mitades iguales, utilizando las líneas de puntuación, pero no deben triturarse ni masticarse, y deben tragarse con agua.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Insuficiencia renal

El sulfametoxazol puede acumularse en pacientes con insuficiencia renal y puede no ser adecuado para pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml / minuto.

Los pacientes con insuficiencia renal también deben ser controlados por toxicidad por isoniazida, especialmente neuropatía periférica.

Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática puede causar la acumulación de isoniazida y posiblemente también de sulfametoxazol y trimetoprim. No se hacen recomendaciones sobre el ajuste de la dosis en la insuficiencia hepática, pero se debe vigilar al paciente para detectar signos de toxicidad.

Dosis olvidada

Es importante tomar las tabletas de Isoniazida / Piridoxina Clorhidrato / Sulfametoxazol / Trimetoprim 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg regularmente todos los días para maximizar la protección y reducir el riesgo de que los organismos desarrollen resistencia a uno o más de los ingredientes activos.

Si han transcurrido menos de 6 horas desde la fecha de administración, el paciente debe tomar la dosis olvidada de una vez y tomar la siguiente a la hora habitual. Si han transcurrido más de 6 horas desde que venció la dosis, el paciente debe omitir la dosis olvidada y tomar la siguiente a la hora habitual. El paciente no debe tomar una dosis doble.

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 asociación
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191129517
- Información para Prescribir allegado mediante radicado No. 20191129517

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora no encuentra racionalidad terapéutica a la asociación propuesta teniendo en cuenta su inconveniencia por la posible generación de resistencia a los diferentes microorganismos que pueden estar involucrados en el uso del medicamento. Adicionalmente, la información allegada no muestra las ventajas clínicas de la asociación en los usos propuestos, con resultados sólidos que permitan evaluar la real utilidad del medicamento propuesto.



La salud
es de todos

Minsalud

3.1.4.5. MATERNA® DHA.

Expediente : 20165614
Radicado : 20191122936
Fecha : 28/06/2019
Interesado : Nestlé de Colombia S.A

Composición:

Cada cápsula de gelatina blanda contiene: Aceite de pescado 437,5 mg (equivalente a 200 mg de DHA) + Vitamina C 110 mg + Bisglicinato ferroso quelatado (71,25 mg) + Glicinato de Zinc quelatado (25 mg) + Nicotinamida (Vit PP 20%) (18,18 mg) + Vitamina E (α -Tocoferil acetato 30%) (9,68 mg) + Ácido Pantoténico (D-pPantotenato de Calcio 35%) (9 mg) + Vitamina B12 (Cianocobalamina 0,1%) (4,6 mg) + Vitamina B6 (20%) (2,77mg) + Vitamina B2 (20%) (2,28 mg) + Vitamina B1 (Tiamina Clorhidrato 20%) (1,927 mg) + Vitamina A [(Palmitato de retinol 99% DL-alfa tocoferol 1%) 20%] (0,71 mg) + Vitamina D (Colecalciferol 2,5%) (0,48 mg) + Triglicéridos 20% (0,48 mg) + Ácido Fólico 15% (0,46 mg) + Ioduro de Potasio (0,20 mg) + Vitamina H (Biotina 20%) (0,074 mg).

Forma farmacéutica:

Cápsulas de gelatina blandas con cubierta gastroresistente

Indicaciones:

MATERNA® DHA, es un multivitamínico especialmente diseñado para satisfacer las necesidades nutricionales específicas de la madre y del bebé desde la concepción, el embarazo y durante la lactancia.

MATERNA® DHA proporciona los micronutrientes esenciales para la madre y desde la madre para el feto en desarrollo, el recién nacido y el lactante, a fin de prevenir deficiencias y apoyar crecimiento y desarrollo saludables durante la etapa fetal y la del lactante. Además, apoya el desarrollo visual y cognitivo del feto y del lactante.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. Conocida hipersensibilidad a los componentes o derivados de productos marinos.

Precauciones y advertencias:

Conocida hipersensibilidad a los componentes o derivados de producto marinos.

Contiene derivados de pescado

No exceder la dosis diaria recomendada

Acta No. 24 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

Reacciones adversas:

Siguiendo la recomendación de dosificación ninguna conocida

Interacciones:

Ninguna

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

1 cápsula al día suministrada con agua después de una comida principal

Grupo etario: mujeres embarazadas y lactantes

Condición de venta: Venta libre

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 por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora no encuentra justificación terapéutica a la asociación propuesta. La Sala le recuerda al interesado que de acuerdo con las Guías de práctica clínica para la prevención y detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto y puerperio del Ministerio de Salud (IETS 2013, Guía 11-15): “No se recomienda la prescripción rutinaria de suplementos nutricionales hiperprotéicos o una dieta isocalórica con base sólo en proteína porque no se ha demostrado su efecto terapéutico en la materna y puede causar daño. En la guía se recomienda únicamente el suplemento de hierro y ácido fólico a todas las gestantes. Adicionalmente, el interesado no demuestra la utilidad del aceite de pescado, triglicéridos (20%) y otras vitaminas en las embarazadas adicionales a la dieta.

3.1.4.6. 17 BETA ESTRADIOL 1MG + DIENOGEST 2MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20155509

Radicado : 20181253812 / 20191107565

Fecha : 07/06/2019

Interesado : Laboratorios Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición:

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

Acta No. 24 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





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
- 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.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 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.
- 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



La salud
es de todos

Minsalud

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:

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

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2019004306, emitido mediante Acta No. 06 de 2019 SEM numeral 3.1.4.2, allegando estudios con la asociación y concentraciones propuestas para la indicación solicitada, con el fin de continuar con 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

Acta No. 24 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





CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y los argumentos del interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza por cuanto requiere mayor estudio.

3.1.4.7. EUTEBROL DUO

Expediente : 20158876
Radicado : 20191031682
Fecha : 22/02/2019
Interesado : Tecnofarma Colombia SAS

Composición: Cada cápsula contiene 14 mg de Memantina Clorhidrato y 28 mg de Donepezilo Clorhidrato

Forma farmacéutica: Cápsula de liberación prolongada

Indicaciones: Tratamiento de la demencia tipo Alzheimer moderada a grave, en pacientes en tratamiento ya estabilizados.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a: clorhidrato de memantina, clorhidrato de donepezilo, derivados de piperidina o cualquiera de los excipientes utilizados en la formulación.

Precauciones y advertencias:

Precauciones:

Embarazo:

No hay estudios adecuados y/o bien controlados con clorhidrato de memantina y clorhidrato de donepezilo solos o en combinación en mujeres embarazadas. EUTEBROL DUO debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial sobre la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia:

No existen datos sobre la presencia de memantina, donepezilo o sus metabolitos en la leche materna. Tampoco hay datos sobre sus posibles efectos sobre el lactante amamantado, ni en la producción de leche.

La indicación de EUTEBROL DUO debe basarse en los beneficios para la salud materna y los posibles riesgos en el desarrollo y la salud del lactante.

Uso pediátrico:

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha establecido la seguridad y eficacia de EUTEBROL DUO en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico:

La mayoría de las personas con enfermedad de Alzheimer son mayores de 65 años. Los datos de seguridad relacionados al uso de EUTEBROL DUO descriptos en reacciones adversas, se obtuvieron de estos pacientes. No hubo diferencias clínicamente significativas en la mayoría de los eventos adversos reportados en pacientes ≥ 65 años y < 65 años.

Insuficiencia renal:

Se recomienda una reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. EUTEBROL DUO no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Advertencias:

Anestesia:

El clorhidrato de donepezilo, como un inhibidor de la colinesterasa, es probable que exacerbe la relajación muscular de tipo succinilcolina durante la anestesia.

Afecciones cardiovasculares:

Debido a su acción farmacológica, los inhibidores de la colinesterasa pueden tener efectos vagotónicos sobre los nodos sinusal y auriculoventricular. Este efecto puede manifestarse como bradicardia o bloqueo cardíaco en pacientes con y sin alteraciones subyacentes conocidas de la conducción cardíaca. Se informaron episodios de síncope asociados al uso de clorhidrato de donepezilo.

Úlcera péptica y hemorragia digestiva:

A través de su acción principal, se puede esperar que los inhibidores de la colinesterasa incrementen la secreción de ácido gástrico debido al aumento de la actividad colinérgica. En estudios clínicos no se demostró un aumento en la incidencia ya sea de úlcera péptica o bien de hemorragia gastrointestinal. Los pacientes tratados con EUTEBROL DUO deben someterse a un seguimiento estrecho para detectar síntomas de sangrado gastrointestinal activo u oculto, especialmente los que están en mayor riesgo de desarrollar úlceras, por ejemplo, los que tienen antecedentes de enfermedad ulcerosa o los que reciben medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en forma concomitante.

Náuseas y vómitos:

Se ha demostrado que, cuando se inicia, como una consecuencia previsible de sus propiedades farmacológicas, el clorhidrato de donepezilo produce diarrea, náuseas y vómitos.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aunque en la mayoría de los casos, estos efectos fueron leves y transitorios, a veces de una a tres semanas, y se resolvieron durante el uso continuado de clorhidrato de donepezilo, los pacientes deben someterse a un seguimiento estrecho al inicio del tratamiento.

Afecciones genitourinarias:

Los medicamentos colinomiméticos podrían causar obstrucción en la salida de la vejiga, aunque no se ha observado en los ensayos clínicos con donepezilo.

Las condiciones que elevan el pH de la orina pueden disminuir la eliminación urinaria de memantina dando lugar a un aumento de los niveles plasmáticos de la misma.

Convulsiones:

Se cree que los medicamentos colinomiméticos, que incluyen el clorhidrato de donepezilo, tienen cierto potencial para causar convulsiones generalizadas. Sin embargo, la actividad convulsiva también puede ser una manifestación de la enfermedad de Alzheimer.

Afecciones pulmonares:

Debido a sus acciones colinomiméticas, los inhibidores de la colinesterasa deberán prescribirse con precaución a pacientes con antecedentes de asma o enfermedad pulmonar obstructiva.

Reacciones adversas:

Clorhidrato de Memantina:

Las reacciones adversas más frecuentes con clorhidrato de memantina de liberación prolongada observadas en estudios clínicos en pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada a grave fueron: cefalea, diarrea, y mareos.

Otras reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia $\geq 2\%$ fueron:

Trastornos gastrointestinales:

Diarrea, constipación, dolor abdominal, vómitos.

Infecciones e Infestaciones:

Gripe.

Estudios complementarios:

Aumento de peso.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Dolor de espalda.



La salud
es de todos

Minsalud

Trastornos del sistema nervioso:
Cefalea, mareos, somnolencia.

Trastornos psiquiátricos:
Ansiedad, depresión, agresividad.

Trastornos renales y urinarios:
Incontinencia urinaria.

Trastornos Vasculares:
Hipertensión, hipotensión.

Clorhidrato de Donepezilo:

Las reacciones adversas más frecuentes informadas con clorhidrato de donepezilo en estudios clínicos en pacientes con enfermedad de Alzheimer grave fueron diarrea, anorexia, vómitos, náuseas y equimosis. Las reacciones adversas más frecuentes informadas con clorhidrato de donepezilo en los estudios clínicos en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada fueron insomnio, calambres musculares y fatiga.

Otras reacciones adversas en pacientes con enfermedad de Alzheimer severa que ocurrieron con una frecuencia $\geq 2\%$ y fueron más frecuentes que placebo:

Organismo en su totalidad:
Accidente, infección, cefalea, dolor, dolor de espalda, fiebre, dolor torácico.

Sistema Cardiovascular:
Hipertensión, hemorragia, síncope.

Sistema Digestivo:
Diarrea, vómitos, anorexia, náusea.

Sistema hemático y linfático:
Equimosis.

Sistemas metabólico y nutricional:
Aumento de creatina fosfoquinasa, deshidratación, hiperlipidemia.

Sistema nervioso:

Insomnio, hostilidad, nerviosismo, alucinaciones, somnolencia, mareos, depresión, confusión, labilidad emocional, trastorno de la personalidad.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Piel y anexos:
Eczema.

Sistema urogenital:
Incontinencia urinaria.

Otras reacciones:

Se identificaron las reacciones adversas siguientes durante el uso de clorhidrato de memantina y clorhidrato de donepezilo. Debido a que estas reacciones se informaron voluntariamente para una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Clorhidrato de memantina:

Insuficiencia renal aguda, agranulocitosis, insuficiencia cardiaca congestiva, hepatitis, leucopenia (que incluye neutropenia), pancreatitis, pancitopenia, síndrome de Stevens Johnson, ideación suicida, trombocitopenia y púrpura trombocitopénica trombótica.

Clorhidrato de donepezilo:

Dolor abdominal, agitación, colecistitis, confusión, convulsiones, alucinaciones, bloqueo cardíaco (de todos los tipos), anemia hemolítica, hepatitis, hiponatremia, síndrome neuroléptico maligno, pancreatitis y erupción cutánea.

Interacciones:

Uso de memantina con medicamentos que alcalinizan la orina:

El aclaramiento de memantina se redujo en aproximadamente un 80% bajo condiciones de orina alcalina a pH 8. Por lo tanto, alteraciones de pH de la orina hacia la condición alcalina pueden conducir a una acumulación del fármaco con un posible aumento de las reacciones adversas. El pH de la orina se ve alterado por la dieta, los fármacos (por ejemplo, inhibidores de la anhidrasa carbónica, bicarbonato de sodio) y el estado clínico del paciente (por ejemplo, acidosis tubular renal o infecciones graves del tracto urinario). Por lo tanto, memantina se debe utilizar con precaución bajo estas condiciones.

Uso de memantina con otros antagonistas de N-metil-D-aspartato (NMDA):

El uso combinado de clorhidrato de memantina con otros antagonistas de NMDA (amantadina, ketamina y dextrometorfano) no se ha evaluado de forma sistemática y su uso debe enfocarse con cautela.



Uso de memantina con inhibidores de la colinesterasa:

La administración concomitante de memantina con el clorhidrato de donepezilo (inhibidor de la acetilcolinesterasa) no afectó la farmacocinética de memantina ni donepezilo. Además, la memantina no afectó la inhibición de la acetilcolinesterasa por donepezilo.

Efecto de la memantina en el metabolismo de otros fármacos:

Los estudios in vitro realizados con sustratos marcadores de enzimas CYP450 (CYP1A2, -2A6, -2C9, -2D6, -2E1, -3A4) mostraron una inhibición mínima de estas enzimas por la memantina. Además, los estudios in vitro indican que en concentraciones superiores a las asociadas con la eficacia, la memantina no induce las isoenzimas CYP1A2, -2C9, -2E1 y -3A4/5 del citocromo P450. No se esperan interacciones farmacocinéticas con fármacos metabolizados por estas enzimas.

Memantina no afectó a la farmacocinética del bupropión como sustrato de CYP2B6 o de su metabolito hidroxibupropión. Por otra parte, la memantina no afectó a la farmacocinética o la farmacodinamia de la warfarina según la evaluación de la RIN de protrombina.

Efecto de otros fármacos sobre memantina:

Memantina se elimina principalmente por vía renal y no se espera que los fármacos que son sustratos y/o inhibidores del sistema CYP450 puedan alterar la farmacocinética de memantina. Una sola dosis de bupropión no afectó a la farmacocinética de memantina en estado estable.

Drogas eliminadas vía renal:

Debido a que la memantina se elimina en parte por la secreción tubular, la coadministración de fármacos que utilizan el mismo sistema catiónico renal, incluyendo hidroclorotiazida (HCTZ), triamtireno (TA), la metformina, cimetidina, ranitidina, quinidina, y la nicotina, potencialmente podría resultar en niveles plasmáticos alterados de ambos agentes.

Además, la coadministración de clorhidrato de memantina con el fármaco antidiabético glibenclamida + metformina clorhidrato, no afectó la farmacocinética de memantina, metformina y glibenclamida. Además, la memantina no modificó el efecto hipoglucemiente en suero de estos fármacos, lo que indica la ausencia de una interacción farmacodinámica.

Drogas altamente unidas a proteínas plasmáticas:

Debido a que la unión a proteínas plasmáticas de la memantina es baja (45%), una interacción con medicamentos que son altamente ligados a las proteínas plasmáticas, como la warfarina y digoxina, es poco probable.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efecto de otros medicamentos sobre el metabolismo de donepezilo:

Los inhibidores de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol) y CYP2D6 (por ejemplo, quinidina), inhiben el metabolismo de donepezilo in vitro. Se desconoce si hay un efecto clínico de la quinidina. Los inductores de CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, dexametasona, rifampicina y fenobarbital) pueden aumentar la tasa de eliminación de donepezilo.

Uso de donepezilo con anticolinérgicos:

Debido a su mecanismo de acción, los inhibidores de la colinesterasa, que incluyen clorhidrato de donepezilo, tienen el potencial de interferir con la actividad de medicamentos anticolinérgicos.

Uso de donepezilo con colinomiméticos y otros inhibidores de la colinesterasa:

Se puede esperar un efecto sinérgico cuando se administran inhibidores de la colinesterasa, que incluyen clorhidrato de donepezilo, concomitantemente con succinilcolina, agentes bloqueadores neuromusculares similares o agonistas colinérgicos como el betanecol.

Efecto de otros fármacos sobre el metabolismo de clorhidrato de donepezilo:

Un pequeño efecto en los inhibidores de CYP2D6 se identificó en un análisis farmacocinético poblacional de las concentraciones plasmáticas de donepezilo medidos en pacientes con la enfermedad de Alzheimer. El aclaramiento de donepezilo se redujo en aproximadamente 17%. Este resultado es consistente con la conclusión de que CYP2D6 es una vía metabólica menor de donepezilo. Estudios farmacocinéticos formales demostraron que el metabolismo de clorhidrato de donepezilo no se ve afectado significativamente por la administración concurrente de digoxina o cimetidina. Un estudio in vitro demostró que el donepezilo no fue un sustrato de la glicoproteína-P.

Drogas altamente unidas a proteínas:

En estudios de desplazamiento de drogas, clorhidrato de donepezilo en concentraciones de 0.3-10 mcg/ml no afectó la unión de furosemida, digoxina, y warfarina con la albúmina. Del mismo modo, la unión de clorhidrato de donepezilo a la albúmina humana no fue afectada por la furosemida, digoxina, y warfarina.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada de EUTEBROL DUO es de 28 mg/10 mg una vez al día.

Acta No. 24 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

Para los pacientes estabilizados con donepezilo que no reciben memantina actualmente:
Iniciar el tratamiento con la menor dosis de la combinación disponible, administrada una vez al día por la noche. La dosis debe aumentarse, hasta la dosis de mantenimiento recomendada de 28 mg/10 mg una vez al día.

El intervalo mínimo recomendado entre los aumentos de dosis es de una semana. La dosis debe ser aumentada solamente si la dosis anterior ha sido bien tolerada. La dosis máxima es de 28 mg/10 mg una vez al día.

Para pacientes estabilizados con donepezilo y memantina por separado:

Los pacientes pueden cambiarse a EUTEBROL DUO 28 mg/10 mg, tomado una vez al día por la noche.

El paciente debe comenzar a tomar EUTEBROL DUO el día siguiente a las últimas dosis de memantina y donepezilo administradas en forma separada.

Si un paciente olvida una dosis única de EUTEBROL DUO, la próxima dosis debe tomarse según lo previsto, sin duplicar la dosis.

EUTEBROL DUO puede tomarse con o sin alimentos. Las cápsulas de EUTEBROL DUO deben tragarse enteras.

En aquellos pacientes que presentan dificultades para deglutir la cápsula entera, se puede abrir la misma y mezclar el contenido con alimentos semisólidos. El contenido debe tragarse entero, sin masticar ni triturar.

Dosificación en pacientes con insuficiencia renal grave:

Para los pacientes estabilizados con donepezilo que no reciben memantina actualmente:
Los pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina 5-29 ml/min, basado en la ecuación de Cockcroft-Gault), deben iniciar el tratamiento con la menor dosis de la combinación disponible. La dosis debe aumentarse hasta la dosis de mantenimiento recomendada de 14 mg /10 mg/día, por la noche después de un mínimo de una semana.

Para pacientes estabilizados con donepezilo y memantina por separado:

Los pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina 5-29 ml/min, basado en la ecuación de Cockcroft-Gault), estabilizados con clorhidrato de memantina (5 mg dos veces al día o 14 mg de liberación prolongada una vez al día) y clorhidrato de donepezilo 10 mg, pueden cambiarse a EUTEBROL DUO 14 mg/10 mg, una vez al día.

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. 24 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 asociación
- Inserto allegado mediante radicado 20191031682

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.

3.1.5 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

3.1.5.1. BACLOSAN

Expediente : 20165317
Radicado : 20191119923
Fecha : 25/06/2019
Interesado : Liminal Therapeutics SAS

Composición: Baclofeno 100 mg por cada 100 mL

Forma farmacéutica: Solución de administración oral

Indicaciones:

Alivia los signos y síntomas de la espasticidad producida por enfermedades de la medula espinal, especialmente la esclerosis múltiple, o por lesiones de la medula espinal.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento

Precauciones y advertencias:

No está indicado en el tratamiento de espasmos músculo- esqueléticos producidos por enfermedades reumáticas.

El efecto depresor del baclofeno sobre el sistema nervioso central puede ser aumentado por la administración concomitante de alcohol y otros medicamentos con acción depresora central.

Puede producir sedación excesiva, se recomienda ir reduciendo gradualmente la dosificación durante un periodo de 2 semanas o más, debe administrarse con cuidado a pacientes con alteración de la función renal, embarazo, lactancia, no se recomienda el uso en niños menores de 12 años, uso exclusivo de especialista.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han producido alucinaciones y convulsiones, alteraciones del estado mental, espasticidad de rebote y rigidez muscular con la retirada brusca. En casos raros avanza a rabdomiólisis, falla multisistémica y la muerte. Por lo tanto, a excepción de las reacciones adversas serias, la dosis debe reducirse gradualmente hasta suspenderla.

Puede provocar somnolencia o mareos.

NO está indicado en el espasmo por enfermedad reumática, accidente cerebrovascular, enfermedad de Parkinson.

Se puede tomar con comida para evitar el malestar estomacal

Puede causar retención urinaria aguda que puede estar relacionado con una enfermedad subyacente, se debe tener precaución con pacientes con obstrucción urinaria.

Se debe utilizar con precaución en pacientes con disminución de la motilidad gastrointestinal, enfermedad de úlcera péptica y/o trastornos gastrointestinales obstructivos.

Población geriátrica: se debe tener precaución en pacientes con enfermedad respiratoria.

Insuficiencia renal: Baclofeno se excreta principalmente por vía renal, se debe administrar con precaución y con seguimiento de la función renal. En caso de requerirse, debe disminuirse dosis o suspenderse.

Infarto: No se ha evidenciado beneficios significativos en pacientes con infarto. Incluso han demostrado pobre tolerabilidad al baclofeno.

Embarazo: el uso de baclofeno aumenta la incidencia de onfalocele (hernias ventrales) en fetos de ratas con aproximadamente 13 veces la dosis máxima dosis en humanos, causando reducción significativa de absorción del alimento y disminución del peso. También se evidenció osificación incompleta del esternón en fetos de ratas con dosis 13 veces la dosis máxima recomendada en humanos, y una mayor incidencia de núcleos de las falanges sin osificación de miembros anteriores y posteriores en los fetos de conejos con 7 veces la dosis máxima recomendada en humanos. En los ratones, no se observaron efectos teratogénicos, aunque si se evidenciaron reducciones en el peso medio fetal, con los consiguientes retrasos en la osificación. No hay estudios en mujeres embarazadas. Baclofeno debe utilizarse durante el embarazo sólo si los beneficios justifican claramente el riesgo potencial para el feto.

Lactancia: se conoce que baclofeno se excreta por leche materna, por lo que la lactancia debe suspenderse durante el tratamiento.

Precauciones:

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe advertir su efecto sedante y la alteración en la conducción y manejo de maquinaria con el tratamiento de baclofeno. También se debe advertir sobre el efecto depresor del sistema nervioso central que se adiciona al consumo de alcohol u otros depresivos del SNC.

Se debe utilizar con precaución si la espasticidad se requiere para la postura erguida y el equilibrio en la locomoción o cuando se utiliza para aumentar la función.

Los pacientes con epilepsia, se debe monitorizar regularmente clínicamente y con Electroencefalograma. Ya que se ha evidenciado el deterioro de las convulsiones y alteraciones del EEG con el tratamiento con baclofeno.

Se ha relacionado un aumento de la incidencia de quistes ováricos y un aumento menos marcado en eventos hemorrágicos en glándulas suprarrenales con la dosis en las ratas hembras tratadas crónicamente con baclofeno. Se han encontrado a la palpación quistes ováricos en el 4 % de los pacientes con esclerosis múltiples tratados con baclofeno por un año. En la mayoría de los casos, estos quistes desaparecieron de forma espontánea mientras las pacientes continuaron recibiendo el medicamento. Los quistes ováricos se estima que ocurren espontáneamente en aproximadamente 1% a 5% de la población normal de la mujer.

Reacciones adversas:

Tabla 1. Reacciones Adversas a Baclofeno.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema Nervioso	
Muy Frecuente	Sedación, somnolencia
Frecuente	Depresión respiratoria, desvanecimiento, laxitud, estado confusional, aturdimiento, cefalea, insomnio, euforia, depresión, debilidad muscular, ataxia, tremor, alucinaciones, pesadillas, mialgia, nistagmus, boca seca.
Rara	Parestesia, disartria, disgeusia
No Conocida	Síndrome de apnea del sueño
Visual	
Frecuente	Alteraciones de la acomodación, alteraciones visuales
Cardiaco	
Frecuente	Disminución del gasto cardiaco
No Conocida	Bradycardia
Vascular	
Frecuente	Hipotensión
Gastrointestinal	
Muy Frecuente	Náusea
Frecuente	Alteraciones gastrointestinales, arcadas, vómito, estreñimiento, diarrea
Rara	Alteraciones de la función hepática
Piel y Tejido Celular Subcutáneo	
Frecuente	Hiperhidrosis, rash
No Conocida	Urticaria
Renal y Urinario	
Frecuente	Poliuria
Rara	Retención Urinaria
Sistema Reprodutor y Glándula Mamaria	
Rara	Disfunción eréctil
Alteraciones Generales y reacciones en el sitio de administración	
Frecuente	Fatiga
Muy Rara	Hipotermia
No Conocida	Síndrome de Abstinencia
Endocrino	
No Conocida	Aumento de la glicemia

* Muy frecuente ($\geq 1/10$), Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco Frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), Rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

⁽¹⁾ Han ocurrido casos de síndrome de apnea del sueño en pacientes dependientes del alcohol que reciben altas dosis ($\geq 100\text{mg}$).

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

Oxibato de sodio: se potencian los efectos. Solo debe administrarse si los riesgos superan los beneficios o no hay alternativas disponibles. No se debe utilizar en combinación porque se adiciona el poder depresivo del SNC.

Interactúa con todos los medicamentos de acción depresora a nivel del sistema nervioso central potenciando el efecto de sedación.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación individualizada de Baclofeno

La dosis de Baclofeno no puede ser estandarizada y por el contrario debe ser adaptada y titulada según las necesidades específicas de cada paciente ⁽¹⁾. Para el uso de Baclofeno, se formulan en la literatura algunas pautas generales que se muestran a continuación.

Dosificación inicial y titulación de la dosis

En el adulto con espasticidad crónica severa como resultado de esclerosis múltiple o sección parcial traumática de la medula espinal se utiliza Baclofeno por vía oral, iniciando con la dosis más baja posible (2,5 a 5mg al día dividida en 3 dosis), con el objeto de minimizar reacciones adversas del tipo somnolencia y sedación, aumentando gradualmente hasta una dosis promedio de mantenimiento de 60mg al día administrados cada 8 horas, con una dosis máxima de 100mg por día.

Si se inicia con dosis muy altas o si la dosis se incrementa de manera muy rápida pueden ocurrir efectos adversos. Esto es particularmente relevante si el paciente es ambulatorio pues así se minimiza la debilidad muscular en las extremidades no afectadas o en donde la espasticidad es necesaria para asegurar el soporte del cuerpo.

Dosificación durante el mantenimiento

Un control satisfactorio de los síntomas se logra en los adultos con dosis de hasta 60mg al día, pero un ajuste cuidadoso es necesario con frecuencia para satisfacer los requerimientos de cada paciente individual. Dosis pequeñas frecuentes pueden ser mejores en algunos casos que grandes dosis muy espaciadas. Algunos pacientes pueden beneficiarse del uso de Baclofeno únicamente en la noche, para reducir el penoso espasmo flexor. Igualmente, una sola dosis puede ser administrada para mejorar la movilidad aproximadamente 1 hora antes del desempeño de tareas específicas tales como lavar, vestirse, afeitarse, fisioterapia.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosificación en grupos especiales de pacientes

La titulación cuidadosa de la dosis optima es esencial, particularmente en el paciente de edad avanzada, hasta lograr la estabilización del paciente. Los pacientes de edad avanzada son más susceptibles a los efectos adversos, especialmente en las etapas iniciales del tratamiento con Baclofeno. Debe por lo tanto utilizarse pequeñas dosis al comienzo del tratamiento y titularse la dosis gradualmente bajo cuidadosa supervisión. No existe evidencia de que la dosis máxima promedio sea diferente a la de pacientes más jóvenes.

Reacciones adversas asociadas a Baclofeno están relacionadas con la dosis

Las reacciones adversas asociadas con Baclofeno son de naturaleza transitoria y relacionadas con la dosis; pueden minimizarse iniciando el tratamiento con dosis bajas e incrementando las dosis gradualmente o pueden ser controladas mediante una reducción en la dosis.

Un incremento rápido de la dosis diaria durante el periodo de titulación se acompaña de un mayor número de reacciones adversas que un incremento lento.

Evitar el Síndrome de Abstinencia con reducción gradual de la dosis

La supresión abrupta de baclofeno puede producir un síndrome de abstinencia (riesgo de estado hiperactivo, puede exacerbar la espasticidad y precipitar disfunción autonómica con hipertermia, alucinaciones con ansiedad, agitación, confusión y taquicardia, y convulsiones). Se recomienda reducir gradualmente la dosis durante al menos 1-2 semanas (más prolongado si ocurren síntomas)

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 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: Baclofeno 100 mg por cada 100 mL

Forma farmacéutica: Solución de administración oral

Indicaciones:



Alivia los signos y síntomas de la espasticidad producida por enfermedades de la medula espinal, especialmente la esclerosis múltiple, o por lesiones de la medula espinal.

**Contraindicaciones:
Hipersensibilidad al medicamento**

Precauciones y advertencias:

No está indicado en el tratamiento de espasmos músculo- esqueléticos producidos por enfermedades reumáticas.

El efecto depresor del baclofeno sobre el sistema nervioso central puede ser aumentado por la administración concomitante de alcohol y otros medicamentos con acción depresora central.

Puede producir sedación excesiva, se recomienda ir reduciendo gradualmente la dosificación durante un periodo de 2 semanas o más, debe administrarse con cuidado a pacientes con alteración de la función renal, embarazo, lactancia, no se recomienda el uso en niños menores de 12 años, uso exclusivo de especialista.

Se han producido alucinaciones y convulsiones, alteraciones del estado mental, espasticidad de rebote y rigidez muscular con la retirada brusca. En casos raros avanza a rhabdomiólisis, falla multisistémica y la muerte. Por lo tanto, a excepción de las reacciones adversas serias, la dosis debe reducirse gradualmente hasta suspenderla.

Puede provocar somnolencia o mareos.

NO está indicado en el espasmo por enfermedad reumática, accidente cerebrovascular, enfermedad de Parkinson.

Se puede tomar con comida para evitar el malestar estomacal

Puede causar retención urinaria aguda que puede estar relacionado con una enfermedad subyacente, se debe tener precaución con pacientes con obstrucción urinaria.

Se debe utilizar con precaución en pacientes con disminución de la motilidad gastrointestinal, enfermedad de ulcera péptica y/o trastornos gastrointestinales obstructivos.

Población geriátrica: se debe tener precaución en pacientes con enfermedad respiratoria.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Insuficiencia renal: Baclofeno se excreta principalmente por vía renal, se debe administrar con precaución y con seguimiento de la función renal. En caso de requerirse, debe disminuirse dosis o suspenderse.

Infarto: No se ha evidenciado beneficios significativos en pacientes con infarto. Incluso han demostrado pobre tolerabilidad al baclofeno.

Embarazo: el uso de baclofeno aumenta la incidencia de onfalocele (hernias ventrales) en fetos de ratas con aproximadamente 13 veces la dosis máxima dosis en humanos, causando reducción significativa de absorción del alimento y disminución del peso. También se evidenció osificación incompleta del esternón en fetos de ratas con dosis 13 veces la dosis máxima recomendada en humanos, y una mayor incidencia de núcleos de las falanges sin osificación de miembros anteriores y posteriores en los fetos de conejos con 7 veces la dosis máxima recomendada en humanos. En los ratones, no se observaron efectos teratogénicos, aunque si se evidenciaron reducciones en el peso medio fetal, con los consiguientes retrasos en la osificación. No hay estudios en mujeres embarazadas. Baclofeno debe utilizarse durante el embarazo sólo si los beneficios justifican claramente el riesgo potencial para el feto.

Lactancia: se conoce que baclofeno se excreta por leche materna, por lo que la lactancia debe suspenderse durante el tratamiento.

Precauciones:

Se debe advertir su efecto sedante y la alteración en la conducción y manejo de maquinaria con el tratamiento de baclofeno. También se debe advertir sobre el efecto depresor del sistema nervioso central que se adiciona al consumo de alcohol u otros depresivos del SNC.

Se debe utilizar con precaución si la espasticidad se requiere para la postura erguida y el equilibrio en la locomoción o cuando se utiliza para aumentar la función.

Los pacientes con epilepsia, se debe monitorizar regularmente clínicamente y con Electroencefalograma. Ya que se ha evidenciado el deterioro de las convulsiones y alteraciones del EEG con el tratamiento con baclofeno.

Se ha relacionado un aumento de la incidencia de quistes ováricos y un aumento menos marcado en eventos hemorrágicos en glándulas suprarrenales con la dosis en las ratas hembras tratadas crónicamente con baclofeno. Se han encontrado a la palpación quistes ováricos en el 4 % de los pacientes con esclerosis múltiples tratados con baclofeno por un año. En la mayoría de los casos, estos quistes desaparecieron de forma espontánea mientras las pacientes continuaron recibiendo el medicamento. Los

Acta No. 24 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

quistes ováricos se estima que ocurren espontáneamente en aproximadamente 1% a 5% de la población normal de la mujer.

Reacciones adversas:

Tabla 1. Reacciones Adversas a Baclofeno.

Acta No. 24 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





Sistema Nervioso	
Muy Frecuente	Sedación, somnolencia
Frecuente	Depresión respiratoria, desvanecimiento, laxitud, estado confusional, aturdimiento, cefalea, insomnio, euforia, depresión, debilidad muscular, ataxia, tremor, alucinaciones, pesadillas, mialgia, nistagmus, boca seca.
Rara	Parestesia, disartria, disgeusia
No Conocida	Síndrome de apnea del sueño
Visual	
Frecuente	Alteraciones de la acomodación, alteraciones visuales
Cardiaco	
Frecuente	Disminución del gasto cardiaco
No Conocida	Bradicardia
Vascular	
Frecuente	Hipotensión
Gastrointestinal	
Muy Frecuente	Náusea
Frecuente	Alteraciones gastrointestinales, arcadas, vómito, estreñimiento, diarrea
Rara	Alteraciones de la función hepática
Piel y Tejido Celular Subcutáneo	
Frecuente	Hiperhidrosis, rash
No Conocida	Urticaria
Renal y Urinario	
Frecuente	Poliuria
Rara	Retención Urinaria
Sistema Reproductor y Glándula Mamaria	
Rara	Disfunción eréctil
Alteraciones Generales y reacciones en el sitio de administración	
Frecuente	Fatiga
Muy Rara	Hipotermia
No Conocida	Síndrome de Abstinencia
Endocrino	
No Conocida	Aumento de la glicemia

*Muy frecuente ($\geq 1/10$), Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco Frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), Rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

⁽¹⁾ Han ocurrido casos de síndrome de apnea del sueño en pacientes dependientes del alcohol que reciben altas dosis ($\geq 100\text{mg}$).

Acta No. 24 de 2019 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

Oxibato de sodio: se potencian los efectos. Solo debe administrarse si los riesgos superan los beneficios o no hay alternativas disponibles. No se debe utilizar en combinación porque se adiciona el poder depresivo del SNC.

Interactúa con todos los medicamentos de acción depresora a nivel del sistema nervioso central potenciando el efecto de sedación.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación individualizada de Baclofeno

La dosis de Baclofeno no puede ser estandarizada y por el contrario debe ser adaptada y titulada según las necesidades específicas de cada paciente. Para el uso de Baclofeno, se formulan en la literatura algunas pautas generales que se muestran a continuación.

Dosificación inicial y titulación de la dosis

En el adulto con espasticidad crónica severa como resultado de esclerosis múltiple o sección parcial traumática de la medula espinal se utiliza Baclofeno por vía oral, iniciando con la dosis más baja posible (2,5 a 5mg al día dividida en 3 dosis), con el objeto de minimizar reacciones adversas del tipo somnolencia y sedación, aumentando gradualmente hasta una dosis promedio de mantenimiento de 60mg al día administrados cada 8 horas, con una dosis máxima de 100mg por día.

Si se inicia con dosis muy altas o si la dosis se incrementa de manera muy rápida pueden ocurrir efectos adversos. Esto es particularmente relevante si el paciente es ambulatorio pues así se minimiza la debilidad muscular en las extremidades no afectadas o en donde la espasticidad es necesaria para asegurar el soporte del cuerpo.

Dosificación durante el mantenimiento

Un control satisfactorio de los síntomas se logra en los adultos con dosis de hasta 60mg al día, pero un ajuste cuidadoso es necesario con frecuencia para satisfacer los requerimientos de cada paciente individual. Dosis pequeñas frecuentes pueden ser mejores en algunos casos que grandes dosis muy espaciadas. Algunos pacientes pueden beneficiarse del uso de Baclofeno únicamente en la noche, para reducir el penoso espasmo flexor. Igualmente, una sola dosis puede ser administrada para



mejorar la movilidad aproximadamente 1 hora antes del desempeño de tareas específicas tales como lavar, vestirse, afeitarse, fisioterapia.

Dosificación en grupos especiales de pacientes

La titulación cuidadosa de la dosis optima es esencial, particularmente en el paciente de edad avanzada, hasta lograr la estabilización del paciente. Los pacientes de edad avanzada son más susceptibles a los efectos adversos, especialmente en las etapas iniciales del tratamiento con Baclofeno. Debe por lo tanto utilizarse pequeñas dosis al comienzo del tratamiento y titularse la dosis gradualmente bajo cuidadosa supervisión. No existe evidencia de que la dosis máxima promedio sea diferente a la de pacientes más jóvenes.

Reacciones adversas asociadas a Baclofeno están relacionadas con la dosis

Las reacciones adversas asociadas con Baclofeno son de naturaleza transitoria y relacionadas con la dosis; pueden minimizarse iniciando el tratamiento con dosis bajas e incrementando las dosis gradualmente o pueden ser controladas mediante una reducción en la dosis.

Un incremento rápido de la dosis diaria durante el periodo de titulación se acompaña de un mayor número de reacciones adversas que un incremento lento.

Evitar el Síndrome de Abstinencia con reducción gradual de la dosis

La supresión abrupta de baclofeno puede producir un síndrome de abstinencia (riesgo de estado hiperactivo, puede exacerbar la espasticidad y precipitar disfunción autonómica con hipertermia, alucinaciones con ansiedad, agitación, confusión y taquicardia, y convulsiones). Se recomienda reducir gradualmente la dosis durante al menos 1-2 semanas (más prolongado si ocurren síntomas)

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 15.2.0.0.N10

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.

3.1.5.2. PROPINOX CLORHIDRATO

Expediente : 20166150

Acta No. 24 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 : 20191129686
Fecha : 09/07/2019
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.

Composición: Cada cápsula blanda contiene 10 mg de Propinox clorhidrato (Pargeverina)

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones:
Antiespasmódico

Contraindicaciones:

Pacientes con glaucoma, retención urinaria por enfermedades prostáticas, estenosis pilórica orgánica, obstrucción intestinal íleo paralítico.

Hipersensibilidad al Propinox, Miastenia gravis, lactancia.

Precauciones y advertencias:

La administración de dosis elevadas puede producir trastornos de la acomodación; por lo tanto, se recomienda administrarlo con precaución y evitar la conducción de vehículos y la operación de maquinarias peligrosas hasta lograr la normalización de la visión.

En dosis superiores a las habituales también puede inhibir la sudoración con el consiguiente aumento de la temperatura corporal, hecho que debe tenerse en cuenta en pacientes con fiebre o en ambientes con temperaturas elevadas.

Debido a la posibilidad de efectos anticolinérgicos, especialmente en pacientes sensibles o cuando se usan dosis elevadas, debe emplearse con precaución en pacientes con predisposición a la obstrucción intestinal o urinaria.

Los medicamentos con acción anticolinérgica pueden aumentar la frecuencia y la conducción cardíaca, por tal motivo se recomienda administrarlos con precaución a pacientes con tirotoxicosas, insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial cardiopatía isquémica y estenosis mitral. También pueden relajar el esfínter esofágico inferior, por lo cual deberían evitarse en pacientes con reflujo gastroesofágico o hernia hiatal.

Embarazo: Si bien los estudios preclínicos no han evidenciado efectos teratogénicos, solo debería utilizarse durante el embarazo si los beneficios potenciales resultan superiores a los eventuales riesgos. No se recomienda administrarlo durante el primer trimestre del embarazo.

Acta No. 24 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





Uso pediátrico: Los niños son más susceptibles a los efectos tóxicos de los anticolinérgicos (ejemplo: Hipertermia), por este motivo no debe ser administrado a niños menores de diez años.

Uso geriátrico: Los pacientes ancianos pueden presentar una mayor sensibilidad a los anticolinérgicos y una mayor incidencia de efectos adversos (retención urinaria, estreñimiento, sequedad bucal, etc). Se recomienda administrarlo con precaución por el riesgo de glaucoma no diagnosticado.

Reacciones adversas:

El principal efecto adverso es la sequedad bucal.

En pacientes particularmente sensibles o con la administración de dosis elevadas, constipación, visión borrosa, palpitaciones o taquicardias, modificables mediante un ajuste posológico. Más raramente y en pacientes con factores predisponentes: Retención urinaria, aumento de la presión intraocular, cansancio, disminución de la memoria.

Interacciones:

Puede presentarse una sumatoria de efectos en pacientes que estén consumiendo concomitantemente anticolinérgicos u otros medicamentos que puedan presentar efectos anticolinérgicos (antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos, quinidina, fenotiazinas, etc).

Los antidiarreicos adsorbentes y los antiácidos pueden disminuir la absorción de los anticolinérgicos.

Los efectos inhibidores sobre la secreción ácida gástrica, con el consiguiente aumento del pH gástrico, pueden producir disminución de la absorción del ketoconazol y el itraconazol.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Adultos, niños y tercera edad: se maneja la siguiente dosificación salvo alguna indicación médica especial

Adultos y niños mayores de 10 años: 1-2 perlas, hasta 5 veces al día.

Niños: 0.5-1 mg/Kg/día.

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. 24 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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Información para Prescribir allegada mediante radicado No. 20191129686

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, 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 cápsula blanda contiene 10 mg de Propinox clorhidrato (Pargeverina)

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones: Antiespasmódico para adultos y niños mayores de 10 años

Contraindicaciones:

Pacientes con glaucoma, retención urinaria por enfermedades prostáticas, estenosis pilórica orgánica, obstrucción intestinal íleo paralítico.

Hipersensibilidad al Propinox, Miastenia gravis, lactancia.

Precauciones y advertencias:

La administración de dosis elevadas puede producir trastornos de la acomodación; por lo tanto, se recomienda administrarlo con precaución y evitar la conducción de vehículos y la operación de maquinarias peligrosas hasta lograr la normalización de la visión.

En dosis superiores a las habituales también puede inhibir la sudoración con el consiguiente aumento de la temperatura corporal, hecho que debe tenerse en cuenta en pacientes con fiebre o en ambientes con temperaturas elevadas.

Debido a la posibilidad de efectos anticolinérgicos, especialmente en pacientes sensibles o cuando se usan dosis elevadas, debe emplearse con precaución en pacientes con predisposición a la obstrucción intestinal o urinaria.

Los medicamentos con acción anticolinérgica pueden aumentar la frecuencia y la conducción cardiaca, por tal motivo se recomienda administrarlos con precaución a pacientes con tirotoxicosis, insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica y estenosis mitral. También pueden relajar el esfínter esofágico inferior, por lo cual deberían evitarse en pacientes con reflujo gastroesofágico o hernia hiatal.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Embarazo: Si bien los estudios preclínicos no han evidenciado efectos teratogénicos, solo debería utilizarse durante el embarazo si los beneficios potenciales resultan superiores a los eventuales riesgos. No se recomienda administrarlo durante el primer trimestre del embarazo.

Uso pediátrico: Los niños son más susceptibles a los efectos tóxicos de los anticolinérgicos (ejemplo: Hipertermia), por este motivo no debe ser administrado a niños menores de diez años.

Uso geriátrico: Los pacientes ancianos pueden presentar una mayor sensibilidad a los anticolinérgicos y una mayor incidencia de efectos adversos (retención urinaria, estreñimiento, sequedad bucal, etc). Se recomienda administrarlo con precaución por el riesgo de glaucoma no diagnosticado.

Reacciones adversas:

El principal efecto adverso es la sequedad bucal.

En pacientes particularmente sensibles o con la administración de dosis elevadas, constipación, visión borrosa, palpitaciones o taquicardias, modificables mediante un ajuste posológico. Más raramente y en pacientes con factores predisponentes: Retención urinaria, aumento de la presión intraocular, cansancio, disminución de la memoria.

Interacciones:

Puede presentarse una sumatoria de efectos en pacientes que estén consumiendo concomitantemente anticolinérgicos u otros medicamentos que puedan presentar efectos anticolinérgicos (antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos, quinidina, fenotiazinas, etc).

Los antidiarreicos adsorbentes y los antiácidos pueden disminuir la absorción de los anticolinérgicos.

Los efectos inhibidores sobre la secreción ácida gástrica, con el consiguiente aumento del pH gástrico, pueden producir disminución de la absorción del ketoconazol y el itraconazol.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:



La salud
es de todos

Minsalud

Adultos, niños y tercera edad: se maneja la siguiente dosificación salvo alguna indicación médica especial

**Adultos y niños mayores de 10 años: 1-2 perlas, hasta 5 veces al día.
Niños: 0.5-1 mg/Kg/día.**

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 8.1.5.0.N10

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar la IPP allegada mediante radicado No. 20191129686 en cuanto a las indicaciones y presentarlo en la solicitud del registro sanitario.

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. AMILMETACRESOL 0.6MG + ALCOHOL 2,4 DICLOROBENCÍLICO 1.2MG,
TABLETAS DE DISOLUCIÓN BUCAL**

Expediente : 20165895
Radicado : 20191126513
Fecha : 04/07/2019
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición:

Cada tableta contiene 0.6 mg de Amilmetacresol + 1.2 mg de Alcohol 2,4 Diclorobencílico

Forma farmacéutica: Tabletas de disolución bucal

Indicaciones:

Antiséptico, proporciona alivio para irritaciones y dolores de garganta.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a alguno de los ingredientes. No se recomienda para niños menores de 12 años, mujeres embarazadas o lactando.

Precauciones y advertencias:

Los niños pequeños pueden ahogarse con las tabletas, mantenga fuera del alcance de los niños. Consulte a su médico antes de usar si usted es diabético (ya que las tabletas contienen

Acta No. 24 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

sacarosa) o tiene alergia a alguno de los ingredientes. Si usted presenta fiebre alta, dolor de garganta intenso o dolor de cabeza persistente, debe consultar a su médico antes de su uso.

Reacciones adversas: No aplica

Interacciones: No aplica

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Disuelva una tableta lentamente en la boca cada 2-3 horas según sea necesario. No tome más de 12 tabletas en 24 horas. Consulte a su médico si los síntomas persisten.

Condición de venta: Venta libre

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. 20191126513

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.5.4 LOTESOFT® UNGÜENTO OFTÁLMICO ESTÉRIL

Expediente : 20156532
Radicado : 20181265456 / 20191125506
Fecha : 03/07/2019
Interesado : Scandinavia Pharma LTDA.

Composición: Cada g de Ungüento contiene 5 mg de Loteprednol Etabonato

Forma farmacéutica: Ungüento

Indicaciones:

Lotesoft® ungüento oftálmico está indicado para el tratamiento de afecciones oculares inflamatorias de párpados y conjuntiva bulbar, córnea y segmento anterior del globo ocular incluyendo blefaroconjuntivitis alérgica.

Acta No. 24 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

Contraindicaciones:

Pacientes con hipersensibilidad conocida o sospechada a alguno de los componentes de la fórmula y a otros corticoides.

Lotesoft® ungüento oftálmico, así como todos los corticoides oftálmicos, está contraindicado en la mayoría de las enfermedades virales de la córnea y la conjuntiva, incluyendo la queratitis epitelial por Herpes simple (queratitis dendrítica), vaccinia y varicela, así como también en las infecciones micobacterianas del ojo y las micosis de las estructuras oculares.

Precauciones y advertencias:

Precauciones:

Usar el producto sólo si el envase se halla intacto.

No utilizar el medicamento después de la fecha de vencimiento indicada.

Si aparece dolor o si el enrojecimiento, la picazón o la inflamación empeoran, el paciente debe consultar al médico.

Riesgo de contaminación: El producto es envasado en condiciones estériles; cerrar el envase inmediatamente después de su uso y mantenerlo cuidadosamente cerrado. Los pacientes deben ser instruidos para manipular correctamente el pico del envase evitando el contacto con el ojo, párpados, pestañas y estructuras adyacentes o cualquier otra superficie, ya que el manipuleo inapropiado puede contaminar el producto provocando infecciones oculares. La utilización de productos contaminados puede causar serios daños oculares con la subsecuente disminución de la visión. Se han informado queratitis bacterianas asociadas con el uso de productos oftálmicos tópicos multidosis. Esos envases habían sido contaminados inadvertidamente por los pacientes, quienes en muchos casos habían tenido enfermedades corneales concomitantes o una lesión de la superficie epitelial ocular. Si aparece dolor, enrojecimiento, comezón o la inflamación se agrava, se deberá consultar al médico.

Uso de lentes de contacto: Los pacientes no deben usar lentes de contacto durante la administración de Lotesoft® ungüento oftálmico.

Operaciones con maquinaria y automóviles: Debido a que luego de la aplicación oftálmica del ungüento se puede nublar transitoriamente la vista, debe tenerse precaución en las operaciones con maquinarias y automóviles.

Uso en poblaciones específicas:

Embarazo: Estudios en conejos hembras tratados con Loteprednol etabonato en dosis orales de 3 mg/kg/día (150 veces la dosis clínica diaria máxima) durante el período de organogénesis demostraron que es embriotóxico y teratogénico. Similares resultados se observaron en estudios en ratas durante la organogénesis.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración oral a ratas con 50 mg/kg/día de Loteprednol etabonato desde el comienzo del período fetal hasta la finalización de la lactancia, provocó una disminución del crecimiento y la sobrevida de las crías, y retardó el desarrollo de las mismas durante la lactancia.

Lotesoft® ungüento debe ser empleado durante el embarazo sólo si el beneficio para la madre justifica el riesgo potencial para el embrión o feto.

Lactancia: Se desconoce si la administración tópica oftálmica de corticoides puede resultar en una absorción sistémica suficiente como para producir cantidades detectables de la droga en la leche materna. Los esteroides administrados por vía sistémica aparecen en la leche materna y pueden suprimir el crecimiento, interferir con la producción endógena de corticoides o causar otros efectos indeseables en el lactante.

Deberán extremarse las precauciones cuando se indique Lotesoft® ungüento oftálmico a mujeres que amamantan.

Empleo en pediatría: La seguridad y eficacia de Loteprednol etabonato 0,5% ungüento oftálmico en pacientes pediátricos no han sido establecidas.

Empleo en geriatría: No se han observado diferencias clínicas en la seguridad y eficacia del producto entre la población de edad avanzada y otros pacientes adultos.

Toxicología: Carcinogénesis - Mutagénesis - Trastornos de la fertilidad: No se han efectuado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico del Loteprednol etabonato. La sustancia resultó ser no genotóxica en pruebas in vitro (test de Ames, ensayo de linfoma murino tk, test de aberración cromosómica en linfocitos humanos) e in vivo (test del micronúcleo murino con una dosis única).

El tratamiento de ratas machos y hembras con dosis de hasta 50 mg/kg/día y 25 mg/kg/día de Loteprednol etabonato, respectivamente (equivalente a 2500 y 1250 veces la dosis clínica diaria máxima, respectivamente) antes y durante la copulación no modificó la fertilidad en ninguno de los sexos.

Advertencias:

Para uso tópico oftálmico solamente.

Lotesoft® ungüento oftálmico no está indicado para administración intraocular.

Aumento de la presión intraocular (PIO): El uso prolongado de corticoides puede producir glaucoma con daños en el nervio óptico, defectos en la agudeza y en el campo visual. Si este producto se utiliza por 10 días o más, se deberá monitorear la presión intraocular. Los esteroides deben ser utilizados con precaución en los casos de glaucoma.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cataratas: El uso de corticoides puede dar lugar a la formación de catarata subcapsular posterior.

Retraso de la cicatrización: El uso de corticoides después de la cirugía de cataratas puede retrasar la cicatrización y aumentar la incidencia de formación de ampollas. En aquellas afecciones que provocan un adelgazamiento de la córnea o de la esclera, el uso de corticoides tópicos puede causar perforaciones. La prescripción inicial y la renovación de la prescripción médica más allá de los 14 días deben ser realizadas por el médico oftalmólogo sólo después de examinar al paciente a través de estudios realizados con lámpara de hendidura y tinción fluoresceínica.

Infecciones bacterianas: El uso prolongado de corticoides durante infecciones bacterianas puede suprimir la respuesta del huésped y aumentar el riesgo de infecciones oculares secundarias. En afecciones oculares purulentas agudas, los esteroides pueden enmascarar o exacerbar las infecciones existentes. Si los signos y síntomas no mejoran luego de 2 días de tratamiento, debería reexaminarse al paciente.

Infecciones virales: El uso de corticoides en el tratamiento de pacientes con una historia de Herpes simple requiere gran precaución. El uso de corticoides oculares puede prolongar el curso y exacerbar la severidad de numerosas infecciones oculares virales (incluyendo Herpes simple).

Infecciones micóticas: Las infecciones micóticas de la córnea son muy propensas a desarrollarse coincidentemente con la aplicación a largo plazo de corticoides locales. En cualquier ulceración corneal persistente donde se haya utilizado un corticoide se debe tener en cuenta una posible infección por hongos. Se debe realizar un cultivo de hongos cuando se crea apropiado.

Reacciones adversas:

Las reacciones relacionadas con el uso tópico oftálmico de corticoides incluyen: aumento de la presión intraocular, posiblemente asociada al daño del nervio óptico, defectos en la agudeza y el campo visual, formación de catarata subcapsular posterior, retraso en la cicatrización, infección ocular secundaria de patógenos, incluyendo el Herpes simple, y perforación del globo ocular cuando exista un adelgazamiento de la córnea o la esclera.

Vía de administración:

Lotesoft ® ungüento oftálmico estéril (Loteprednol Etabonato 0,5%) se administra por vía tópica a nivel del saco conjuntival del ojo.

Dosificación y Grupo etario:

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aplicar una pequeña cantidad (aproximadamente 1 cm) de Lotesoft® ungüento oftálmico en el saco conjuntival del (de los) ojo(s) afectado(s) 2 a 4 veces al día. En caso de que el paciente hubiera olvidado aplicar una dosis, la misma debe ser aplicada en cuanto el paciente percibiera la omisión, pero no debe hacerlo si está próxima la hora de la siguiente aplicación. No deben duplicarse las dosis. La frecuencia de la administración se deberá disminuir gradualmente según se observe la mejoría en los signos clínicos. Se debe procurar no interrumpir el tratamiento prematuramente, antes de lo indicado por el profesional.

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. 2019004314 emitido mediante Acta No. 08 de 2019, numeral 3.1.5.1, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Inserto Versión 4128906840 allegado mediante radicado No. 20181265456

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y los argumentos presutados por el interesado a los requerimientos emitidos en el Acta No. 08 de 2019, numeral 3.1.5.1, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición: Cada g de Ungüento contiene 5 mg de Loteprednol Etabonato

Forma farmacéutica: Ungüento

Indicaciones:

Tratamiento posoperatorio del dolor en la inflamación después de cirugía ocular en adultos

Contraindicaciones:

Pacientes con hipersensibilidad conocida o sospechada a alguno de los componentes de la fórmula y a otros corticoides.

Lotesoft® ungüento oftálmico, así como todos los corticoides oftálmicos, está contraindicado en la mayoría de las enfermedades virales de la córnea y la conjuntiva, incluyendo la queratitis epitelial por Herpes simple (queratitis dendrítica), vaccinia y varicela, así como también en las infecciones micobacterianas del ojo y las micosis de las estructuras oculares.

Precauciones y advertencias:

Acta No. 24 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

Precauciones:

Usar el producto sólo si el envase se halla intacto.

No utilizar el medicamento después de la fecha de vencimiento indicada.

Si aparece dolor o si el enrojecimiento, la picazón o la inflamación empeoran, el paciente debe consultar al médico.

Riesgo de contaminación: El producto es envasado en condiciones estériles; cerrar el envase inmediatamente después de su uso y mantenerlo cuidadosamente cerrado. Los pacientes deben ser instruidos para manipular correctamente el pico del envase evitando el contacto con el ojo, párpados, pestañas y estructuras adyacentes o cualquier otra superficie, ya que el manipuleo inapropiado puede contaminar el producto provocando infecciones oculares. La utilización de productos contaminados puede causar serios daños oculares con la subsecuente disminución de la visión. Se han informado queratitis bacterianas asociadas con el uso de productos oftálmicos tópicos multidosis. Esos envases habían sido contaminados inadvertidamente por los pacientes, quienes en muchos casos habían tenido enfermedades corneales concomitantes o una lesión de la superficie epitelial ocular. Si aparece dolor, enrojecimiento, comezón o la inflamación se agrava, se deberá consultar al médico.

Uso de lentes de contacto: Los pacientes no deben usar lentes de contacto durante la administración de Lotesoft® ungüento oftálmico.

Operaciones con maquinaria y automóviles: Debido a que luego de la aplicación oftálmica del ungüento se puede nublar transitoriamente la vista, debe tenerse precaución en las operaciones con maquinarias y automóviles.

Uso en poblaciones específicas:

Embarazo: Estudios en conejos hembras tratados con Loteprednol etabonato en dosis orales de 3 mg/kg/día (150 veces la dosis clínica diaria máxima) durante el período de organogénesis demostraron que es embriotóxico y teratogénico. Similares resultados se observaron en estudios en ratas durante la organogénesis.

La administración oral a ratas con 50 mg/kg/día de Loteprednol etabonato desde el comienzo del período fetal hasta la finalización de la lactancia, provocó una disminución del crecimiento y la sobrevida de las crías, y retardó el desarrollo de las mismas durante la lactancia.

Lotesoft® ungüento debe ser empleado durante el embarazo sólo si el beneficio para la madre justifica el riesgo potencial para el embrión o feto.

Acta No. 24 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





Lactancia: Se desconoce si la administración tópica oftálmica de corticoides puede resultar en una absorción sistémica suficiente como para producir cantidades detectables de la droga en la leche materna. Los esteroides administrados por vía sistémica aparecen en la leche materna y pueden suprimir el crecimiento, interferir con la producción endógena de corticoides o causar otros efectos indeseables en el lactante.

Deberán extremarse las precauciones cuando se indique Lotesoft® ungüento oftálmico a mujeres que amamantan.

Empleo en pediatría: La seguridad y eficacia de Loteprednol etabonato 0,5% ungüento oftálmico en pacientes pediátricos no han sido establecidas.

Empleo en geriatría: No se han observado diferencias clínicas en la seguridad y eficacia del producto entre la población de edad avanzada y otros pacientes adultos.

Toxicología: Carcinogénesis - Mutagénesis - Trastornos de la fertilidad: No se han efectuado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico del Loteprednol etabonato. La sustancia resultó ser no genotóxica en pruebas in vitro (test de Ames, ensayo de linfoma murino tk, test de aberración cromosómica en linfocitos humanos) e in vivo (test del micronúcleo murino con una dosis única).

El tratamiento de ratas machos y hembras con dosis de hasta 50 mg/kg/día y 25 mg/kg/día de Loteprednol etabonato, respectivamente (equivalente a 2500 y 1250 veces la dosis clínica diaria máxima, respectivamente) antes y durante la copulación no modificó la fertilidad en ninguno de los sexos.

Advertencias:

Para uso tópico oftálmico solamente.

Lotesoft® ungüento oftálmico no está indicado para administración intraocular.

Aumento de la presión intraocular (PIO): El uso prolongado de corticoides puede producir glaucoma con daños en el nervio óptico, defectos en la agudeza y en el campo visual. Si este producto se utiliza por 10 días o más, se deberá monitorear la presión intraocular. Los esteroides deben ser utilizados con precaución en los casos de glaucoma.

Cataratas: El uso de corticoides puede dar lugar a la formación de catarata subcapsular posterior.

Retraso de la cicatrización: El uso de corticoides después de la cirugía de cataratas puede retrasar la cicatrización y aumentar la incidencia de formación de ampollas. En aquellas afecciones que provocan un adelgazamiento de la córnea o de la esclera, el

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



uso de corticoides tópicos puede causar perforaciones. La prescripción inicial y la renovación de la prescripción médica más allá de los 14 días deben ser realizadas por el médico oftalmólogo sólo después de examinar al paciente a través de estudios realizados con lámpara de hendidura y tinción fluoresceínica.

Infecciones bacterianas: El uso prolongado de corticoides durante infecciones bacterianas puede suprimir la respuesta del huésped y aumentar el riesgo de infecciones oculares secundarias. En afecciones oculares purulentas agudas, los esteroides pueden enmascarar o exacerbar las infecciones existentes. Si los signos y síntomas no mejoran luego de 2 días de tratamiento, debería reexaminarse al paciente.

Infecciones virales: El uso de corticoides en el tratamiento de pacientes con una historia de Herpes simple requiere gran precaución. El uso de corticoides oculares puede prolongar el curso y exacerbar la severidad de numerosas infecciones oculares virales (incluyendo Herpes simple).

Infecciones micóticas: Las infecciones micóticas de la córnea son muy propensas a desarrollarse coincidentemente con la aplicación a largo plazo de corticoides locales. En cualquier ulceración corneal persistente donde se haya utilizado un corticoide se debe tener en cuenta una posible infección por hongos. Se debe realizar un cultivo de hongos cuando se crea apropiado.

Reacciones adversas:

Las reacciones relacionadas con el uso tópico oftálmico de corticoides incluyen: aumento de la presión intraocular, posiblemente asociada al daño del nervio óptico, defectos en la agudeza y el campo visual, formación de catarata subcapsular posterior, retraso en la cicatrización, infección ocular secundaria de patógenos, incluyendo el Herpes simple, y perforación del globo ocular cuando exista un adelgazamiento de la córnea o la esclera.

Vía de administración:

Lotesoft® ungüento oftálmico estéril (Loteprednol Etabonato 0,5%) se administra por vía tópica a nivel del saco conjuntival del ojo.

Dosificación y Grupo etario:

Aplicar una pequeña cantidad (aproximadamente 1 cm) de Lotesoft® ungüento oftálmico en el saco conjuntival del (de los) ojo(s) afectado(s) 2 a 4 veces al día. En caso de que el paciente hubiera olvidado aplicar una dosis, la misma debe ser aplicada en cuanto el paciente percibiera la omisión, pero no debe hacerlo si está próxima la hora de la siguiente aplicación. No deben duplicarse las dosis. La frecuencia de la administración se deberá disminuir gradualmente según se observe la mejoría en los

Acta No. 24 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

signos clínicos. Se debe procurar no interrumpir el tratamiento prematuramente, antes de lo indicado por el profesional.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 11.3.7.0.N10

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto Versión 4128906840 en cuanto a indicaciones y presentarlo en la solicitud del registro sanitario.

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.

3.1.5.5. TRAMADOL CLORHIDRATO 25MG CÁPSULAS DE LIBERACIÓN INMEDIATA + DICLOFENACO SÓDICO 25MG CÁPSULAS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO

Expediente : 20159151
Radicado : 20191035974
Fecha : 28/02/2019
Interesado : BCN Medical S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 25 mg de Tramadol Clorhidrato y 25 mg de Diclofenaco Sódico

Forma farmacéutica: Cápsulas de liberación inmediata + cápsulas con recubrimiento entérico

Indicaciones: Alivio del dolor inflamatorio de intensidad moderada a severa, de carácter agudo

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a clorhidrato de tramadol, otros analgésicos opioides o a cualquiera de los excipientes del medicamento.

Intoxicación aguda por alcohol, medicamentos hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides u otros psicótropicos.

Tramadol no debe ser administrado a pacientes que están tomando inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) o que los han recibido en el transcurso de los últimos 14 días.

Insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal grave (Depuración de creatinina <30 ml/min).

Menores de 18 años.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lactancia.

Epilepsia no controlada con tratamiento.

En pacientes con depresión respiratoria significativa en ambientes no monitorizados o en ausencia de equipos de reanimación

En pacientes con asma bronquial aguda o severa o hipercapnia en ambientes no monitorizados o en ausencia de equipos de reanimación

Precauciones y advertencias:

Precauciones:

Para prevenir una sobredosis, no se debe coadministrar otros medicamentos que contengan diclofenaco o tramadol. En adultos y gente joven mayor de 16 años, la dosis total de diclofenaco no debe exceder 200 mg/día, lo que resulta para la combinación de dosis fija en una dosis diaria máxima de tramadol de 200 mg/ día.

Tramadol + Diclofenaco sólo podrá usarse con precauciones especiales en pacientes dependientes de opioides, pacientes con traumatismo craneoencefálico, shock, un nivel reducido de consciencia de origen desconocido, trastornos del centro o función respiratoria, aumento de la presión intracraneal.

En pacientes sensibles a los opioides, Tramadol + Diclofenaco sólo deberá usarse con precaución.

Los efectos secundarios pueden disminuir administrando la dosis efectiva más baja durante el periodo más corto necesario para el manejo de los síntomas.

En pacientes de edad avanzada, la incidencia de eventos adversos durante el tratamiento con aines (como diclofenaco sódico presente en Tramadol + Diclofenaco es mayor, en particular hemorragia y perforación gastrointestinal, en algunos casos con resultados fatales.

En pacientes con un historial de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerativa, enfermedad de crohn), los aines sólo deberán ser utilizados con precaución, ya que la condición del paciente puede deteriorarse. Los pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardiaca congestiva, cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica y/o cerebrovascular sólo deberán ser tratados con diclofenaco después de una cuidadosa consideración.

Se deberán hacer consideraciones similares antes de iniciar un tratamiento de largo plazo en pacientes con factores de riesgo para eventos cardiovasculares (e.j. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo).

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La vigilancia médica detallada es imperativa en pacientes que sufran de insuficiencia severa de la función hepática.

Si las pruebas de función hepática anormales persisten o empeoran, si se desarrollan signos o síntomas clínicos consistentes con el desarrollo de la enfermedad hepática o si ocurren otras manifestaciones (eosinofilia, sarpullido), Tramadol + Diclofenaco deberá ser discontinuado, puede ocurrir hepatitis sin síntomas prodrómicos. Tramadol + Diclofenaco sólo deberá usarse después de una cuidadosa consideración de la relación riesgo/ beneficio en pacientes con: trastornos congénitos del metabolismo de las porfirinas (e.g. porfiria aguda intermitente); Lupus eritematoso sistémico (les) y enfermedad mixta del tejido conectivo. Particularmente la supervisión médica cuidadosa es necesaria en: · disfunción renal, trastornos de la función hepática inmediatamente después de una cirugía mayor. · Pacientes que sufren de fiebre del heno, pólipos nasales o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, debido a que tienen un alto riesgo de reacciones alérgicas. Estas pueden ser en la forma de ataques de asma ("asma analgésica"), edema angioneurótico o urticaria.

También es necesario el cuidado especial en pacientes que son alérgicos a otras sustancias, porque también hay un riesgo elevado de reacciones alérgicas con la administración de Tramadol + Diclofenaco

Con la administración a largo plazo de Tramadol + Diclofenaco la función renal y el conteo sanguíneo deberán revisarse a intervalos regulares.

Advertencias:

Se han reportado convulsiones en pacientes a quienes se administra tramadol en los niveles recomendados de dosis, el riesgo puede incrementarse cuando las dosis de clorhidrato de tramadol exceden el límite superior de la dosis diaria recomendada. Además, tramadol puede incrementar el riesgo de presentar convulsiones en pacientes que toman otros medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo. Los pacientes epilépticos o aquellos que son susceptibles a las convulsiones deben ser tratados con Tramadol + Diclofenaco sólo si hay razones de peso. Tramadol tiene potencial de dependencia. En la tolerancia del uso a largo plazo, puede desarrollarse dependencia psíquica y física.

En pacientes con una tendencia al abuso o dependencia de fármacos, el tratamiento con Tramadol + Diclofenaco sólo deberá realizarse durante periodos cortos de tiempo bajo estricta supervisión médica.

Tramadol + Diclofenaco no se recomienda como un sustituto en pacientes dependientes de opioides. Aunque es un agonista opioide, tramadol no puede suprimir los síntomas de privación de la morfina.

Debe evitarse el uso de Tramadol + Diclofenaco con aines concomitantes incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han reportado hemorragia, úlceras o perforación gastrointestinal, en algunos casos con desenlaces fatales, con el uso de todos los aines incluyendo diclofenaco. Ocurrieron en cualquier momento durante la terapia con o sin signos de advertencia o un historial de eventos gastrointestinales graves.

El riesgo de hemorragia, úlceras o perforación gastrointestinal es mayor con dosis más elevadas de Tramadol + Diclofenaco en pacientes con un historial de úlceras, en particular con complicaciones de hemorragia o perforación, y en pacientes de edad avanzada, estos pacientes deberán comenzar con la dosis más baja disponible. en estos pacientes y en aquellos que requieran tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico (asa) en dosis bajas u otros medicamentos que puedan incrementar el riesgo gastrointestinal, deberá considerarse la terapia de combinación con agentes protectores (e.j. misoprostol o inhibidores de la bomba de protones).

Los pacientes con un historial de toxicidad gastrointestinal, en particular en edades avanzadas, deberán reportar cualquier síntoma abdominal inusual (en particular, hemorragia gastrointestinal), especialmente al inicio del tratamiento.

Se deberán tomar precauciones en pacientes que estén tomando de manera concomitante medicamentos que puedan incrementar el riesgo de úlceras o hemorragia, e.j. corticosteroides orales, anticoagulantes como warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores de la agregación trombocitaria como asa. · Si la hemorragia o úlceras gastrointestinales ocurren durante el tratamiento con Tramadol + Diclofenaco, deberá terminarse el tratamiento.

Se requiere el monitoreo y asesoramiento apropiados para pacientes con un historial de hipertensión y/o insuficiencia cardiaca congestiva leve a moderada ya que se ha reportado retención de fluidos y edema en asociación con la terapia con aines incluyendo diclofenaco. Estudios clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de diclofenaco, en particular en dosis elevadas (150 mg diarios) y en tratamiento de largo plazo puede estar asociado con un riesgo ligeramente elevado de eventos trombóticos arteriales (e.j. infarto al miocardio o accidente cerebrovascular).

Durante el tratamiento con aines ha habido en raras ocasiones reportes de reacciones cutáneas graves, en algunos casos con un resultado fatal, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de stevens-johnson y necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de lyell). El riesgo de dichas reacciones parece ser mayor al inicio del tratamiento, debido a que en la mayoría de los casos estas reacciones ocurrieron en el primer mes de tratamiento. a los primeros signos de sarpullido, lesiones en las mucosas u otros signos de una reacción de hipersensibilidad Tramadol + Diclofenaco deberá discontinuarse.

Como con otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos, pueden ocurrir reacciones alérgicas, incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides sin exposición previa al fármaco,

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



a los primeros signos de una reacción de hipersensibilidad después de la administración de Tramadol + Diclofenaco, debe suspenderse el tratamiento.

Sólo expertos deben iniciar los pasos médicos adecuados.

Diclofenaco puede inhibir transitoriamente la agregación trombocitaria. por lo tanto, los pacientes con trastornos de coagulación deberán ser monitoreados cuidadosamente. Como otros aines, diclofenaco puede ocultar los síntomas de una infección debido a sus propiedades farmacodinámicas. Si durante la administración de Tramadol + Diclofenaco recurrentes o empeoran los signos de una infección, se debe pedir al paciente que consulte inmediatamente a un médico quien deberá verificar si está indicado el tratamiento antiinfeccioso / antibiótico.

La administración a largo plazo de analgésicos puede provocar dolor de cabeza que no debe ser tratado incrementando la dosis del medicamento. En general, la toma habitual de analgésicos, en particular combinados con diferentes sustancias analgésicas, puede llevar a un daño renal permanente con el riesgo de insuficiencia renal (nefropatía analgésica). · el uso concomitante de Tramadol + Diclofenaco y alcohol puede intensificar los efectos secundarios relacionados con la sustancia, particularmente los que afecten al tracto gastrointestinal o al sistema nervioso central.

Solamente puede ser administrado con precaución especial en pacientes con dependencia a opioides, con 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.

No se recomienda en insuficiencia respiratoria grave, se debe administrar con la mayor precaución en pacientes con riesgo de depresión respiratoria o si se está administrando concomitantemente con algún medicamento depresor del Sistema Nervioso Central (SNC); si se supera de forma significativa la dosis recomendada, no se puede descartar la posibilidad de que ocurra depresión respiratoria en estas situaciones.

La utilización concomitante de los agonistas-antagonistas opioides (nalbufina, buprenorfina, pentazocina) no está recomendada.

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 hidrocloruro de tramadol (400 mg). El riesgo de convulsiones también puede aumentar en pacientes con epilepsia, si está recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo, pacientes con antecedentes de convulsiones o en pacientes con un riesgo reconocido de convulsiones (como traumatismo craneoencefálico, trastornos metabólicos, abstinencia de alcohol y drogas, infecciones del SNC). En sobredosis de tramadol, administración de naloxona puede aumentar el riesgo de convulsiones. Los pacientes epilépticos o susceptibles de presentar crisis epilépticas, sólo deberán ser tratados con tramadol si las circunstancias lo requieren.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pueden producirse síntomas de síndrome de abstinencia, similares a aquellos producidos tras la retirada de los opioides, incluso a dosis terapéuticas y por tratamientos cortos. Los síntomas del síndrome de abstinencia pueden ser evitados por una disminución gradual de la dosificación en el momento de la discontinuación especialmente después de tratamientos largos. Raramente se han notificado casos de dependencia y abuso. 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, 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.

El tramadol es metabolizado por la enzima hepática CYP2D6. Si un paciente presenta una deficiencia o carencia total de esta enzima, es posible que no se obtenga un efecto analgésico adecuado. Sin embargo, si el paciente es un metabolizador ultrarrápido, existe el riesgo de desarrollar efectos adversos de toxicidad por opioides. Los síntomas generales de la toxicidad por opioides son confusión, somnolencia, respiración superficial, pupilas contraídas, náuseas, vómitos, estreñimiento y falta de apetito. En los casos graves, esto puede incluir síntomas de depresión circulatoria y respiratoria, que puede ser potencialmente mortal y muy rara vez mortal.

Los opioides pueden interactuar con medicamentos serotoninérgicos como antidepresivos y analgésicos indicados en el manejo de la migraña, causando una grave reacción del SNC 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.

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.

En embarazo se deben extremar las precauciones, especialmente en la parte final del embarazo por los riesgos de depresión respiratoria del recién nacido.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas:

Los efectos no deseados más comúnmente reportados para la combinación clorhidrato de tramadol/diclofenaco fueron náusea, mareos y somnolencia, observados en más de 10 % de los pacientes.

Las frecuencias se definen como se indica a continuación:

Muy común:	>1/10
Común:	>1/100, <1/10
No común:	>1/1000, <1/100
Raro:	>1/10 000, <1/1000
Muy raro:	<1/10 000
Desconocido:	no se puede estimar a partir de los datos disponibles

Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos no deseados se presentan en orden decreciente de gravedad.

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:

Muy raros: dishematopoyesis (anemia aplásica, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, agranulocitosis), anemia hemolítica. Los primeros signos pueden ser fiebre, dolor de garganta, heridas superficiales en la boca, síntomas gripales, agotamiento severo, hemorragias nasales y hemorragia de la piel.

Trastornos cardiacos

No comunes: palpitaciones, taquicardia. Estas reacciones adversas pueden ocurrir especialmente en pacientes que se encuentran físicamente estresados.

Raros: bradicardia

Muy raros: disfunción cardiaca congestiva, infarto del miocardio. Los estudios clínicos y los datos epidemiológicos sugieren que el uso de diclofenaco, en particular en dosis elevadas (150 mg diarios) y el tratamiento de largo plazo pueden estar asociados con un riesgo ligeramente elevado de eventos trombóticos arteriales (e.j. infarto al miocardio o accidente cerebrovascular).

Trastornos de la visión:

Acta No. 24 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

Raros: visión borrosa, miosis, midriasis

Muy raros: trastornos visuales (visión doble)

Trastornos del oído y del laberinto:

Muy raros: tinnitus, trastornos auditivos transitorios

Trastornos gastrointestinales:

Muy comunes: molestias gastrointestinales como náusea, vómito, diarrea y hemorragia gastrointestinal, que en casos excepcionales puede causar anemia

Comunes: estreñimiento, boca seca, dolor abdominal, dispepsia, flatulencias, calambres abdominales, úlceras gastrointestinales (posiblemente con hemorragia y perforación)

No comunes: arcadas, malestar gastrointestinal (una sensación de presión en el estómago, distensión abdominal), hematemesis, melena o diarrea con sangrado.

Muy raros: estomatitis, glositis, lesiones esofágicas, molestias en el abdomen inferior (e.j. colitis hemorrágica o colitis ulcerativa exacerbada/ enfermedad de Crohn), pancreatitis, estenosis intestinal diafragmática

Se le pide al paciente que suspenda el medicamento en caso de que se presente dolor abdominal superior grave, melena o hematemesis y consultar a un médico inmediatamente. Se indicó a los pacientes que suspendieran el medicamento en caso de que se presentara dolor abdominal superior severo, melena o hematemesis y que acudieran con el médico inmediatamente.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Comunes: fatiga

No comunes: edema particularmente en pacientes con hipertensión arterial o insuficiencia renal

Trastornos hepato-biliares

Comunes: transaminasas elevadas

No comunes: daño hepático en particular con tratamiento a largo plazo, hepatitis aguda con o sin ictericia

Muy raros: hepatitis fulminante

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infecciones e infestaciones:

Muy raros: Ha habido reportes de un deterioro en la inflamación relacionada con la infección (e.j. desarrollo de fascitis necrotizante) en relación temporal con la administración sistémica de AINEs (como diclofenaco sódico). Esto posiblemente está relacionado con el mecanismo de acción de los AINEs. Reportes de meningitis aséptica (especialmente en pacientes con trastornos autoinmunes existentes, como lupus sistémico eritematoso, enfermedad mixta del tejido conectivo) con síntomas como rigidez del cuello, dolor de cabeza, náusea, vómito, fiebre o desorientación.

Investigaciones

Muy raros: bajos niveles de hemoglobina.

Trastornos del sistema inmunológico:

Raros: reacciones hipersensibilidad. Puede presentarse en la forma de edema facial, inflamación de la lengua y laringe interna con constricción del tracto respiratorio (edema angioneurótico), disnea, broncoespasmo, jadeo, taquicardia, hipotensión que culmina en shock inminente, anafilaxia. En el caso de uno de estos síntomas, que puede presentarse incluso cuando la preparación se usa por primera vez, tramadol clorhidrato/diclofenaco sódico se deberá discontinuar y será necesario tratamiento médico inmediato.

Metabolismo y trastornos nutricionales:

Comunes: pérdida del apetito

Raros: cambios en el apetito

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Raros: debilidad motora

Trastornos del sistema nervioso:

Muy comunes: mareos

Comunes: cefalea, somnolencia, agitación, irritabilidad

Raros: trastornos del habla, parestesia, temblores, convulsiones, contracciones musculares involuntarias, coordinación anormal, síncope. Las convulsiones ocurrieron principalmente después de la administración de dosis elevadas de tramadol o después del tratamiento concomitante con medicamentos que pueden disminuir el umbral convulsivo.

Muy raros: desorientación, espasmos musculares, temblores

Desconocidos: trastornos del habla

Trastornos psiquiátricos:

Raros: alucinaciones, confusión, trastornos del sueño, delirio, ansiedad y pesadillas. Las reacciones psíquicas adversas pueden ocurrir después de la administración de tramadol las



cuales varían individualmente en intensidad y naturaleza (dependiendo de la personalidad y duración del tratamiento). Estas incluyen cambios en el estado de ánimo (usualmente ánimo eufórico, ocasionalmente disforia), cambios en las actividades (usualmente supresión, ocasionalmente incremento) y cambios en la capacidad cognitiva y sensorial (e.j. comportamiento respecto a la toma de decisiones, trastornos de la percepción). Puede presentarse dependencia a los fármacos. Pueden ocurrir síntomas de síndrome de abstinencia, similares a los que se presentan en la abstinencia de opiáceos, como por ejemplo: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hiperquinesia, temblores y síntomas gastrointestinales. Otros síntomas que han sido muy raramente observados con la discontinuación de tramadol incluyen: ataques de pánico, ansiedad severa, alucinaciones, parestesias, tinnitus y síntomas inusuales del SNC (i.e. confusión, delirios, despersonalización, desrealización, paranoia).

Muy raros: depresión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:

Raros: depresión respiratoria, disnea

Si las dosis recomendadas son excedidas considerablemente y se administran de forma concomitante otras sustancias depresoras del sistema nervioso central, puede ocurrir depresión respiratoria.

Se ha reportado empeoramiento del asma para tramadol.

Muy raros: neumonitis

Trastornos del sistema renal y urinario

No comunes: retención de fluidos

Raros: trastornos de la micción (disuria y retención urinaria)

Muy raros: daño del tejido renal (nefritis tubulointersticial, necrosis papilar renal) que puede estar acompañado por insuficiencia renal aguda, proteinuria y/o hematuria; síndrome nefrótico

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Comunes: sudoración, prurito, sarpullido

No comunes: alopecia, urticaria

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Muy raros: eczema, eritema, fotosensibilidad, púrpura (también llamada purpura alérgica) y reacciones cutáneas bullosas como síndrome de StevensJohnson y necrolisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell).

Trastornos vasculares:

No comunes: regulación cardiovascular (hipotensión postural o colapso cardiovascular).

Muy raros: Hipertensión

Interacciones:

TRAMADOL + DICLOFENACO no deberá combinarse con inhibidores de la MAO.

- En pacientes tratados con inhibidores de la MAO en los 14 días previos al uso del opioide petidina, han sido observadas interacciones en el sistema nervioso central que ponen en riesgo la vida, en la función respiratoria y cardiovascular.
- No se pueden descartar las mismas interacciones con los inhibidores de la MAO durante el tratamiento con TRAMADOL + DICLOFENACO
- La administración concomitante de TRAMADOL + DICLOFENACO con otros medicamentos depresores del SNC incluyendo al alcohol puede potenciar los efectos en el SNC.
- Tramadol puede inducir convulsiones e incrementar el potencial para que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo causen convulsiones.
- El uso terapéutico concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSNS), los inhibidores de la MAO, antidepresivos tricíclicos y mirtazapina pueden ocasionar toxicidad por serotonina
- El síndrome serotoninérgico es probable cuando se observa cualquiera de los signos siguientes:
 - Clonus espontáneos
 - Clonus inducible u ocular con agitación o diaforesis
 - Temblor e hiperreflexia - Hipertonia y temperatura corporal $>38^{\circ}\text{C}$ y clonus ocular o clonus inducible.

El retiro de los medicamentos serotoninérgicos generalmente provoca una rápida mejoría. El tratamiento depende del tipo y gravedad de los síntomas.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Los resultados de los estudios farmacocinéticos han demostrado hasta ahora que con la administración previa o concomitante de cimetidina (inhibidor enzimático) no es probable que ocurran interacciones clínicamente relevantes con tramadol.

La administración previa o simultánea de carbamazepina (inductor enzimático) pueden reducir el efecto analgésico y acortar la duración de la acción.

- Otras sustancias activas que se sabe que inhiben el CYP3A4, como ketoconazol y eritromicina, podrían inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación), probablemente también el metabolismo del metabolito O-desmetilado activo. La importancia clínica de dicha interacción no ha sido estudiada.

- En un número limitado de estudios, la aplicación preo postoperatoria del antiemético 5-HT3 antagonista ondansetrón aumentó la necesidad de tramadol en pacientes con dolor postoperatorio.

- Se debe tener cuidado durante el tratamiento concomitante con TRAMADOL + DICLOFENACO y derivados de coumarina (e.j. warfarina) debido a reportes de aumento de INR con sangrado importante y equimosis en algunos pacientes tratados con tramadol.

También los AINE, incluyendo diclofenaco, pueden intensificar los efectos de los anticoagulantes, como la warfarina.

- La administración concomitante de diferentes AINE puede incrementar el riesgo de úlceras y hemorragia gastrointestinal debido al efecto sinérgico, Por lo tanto, no se recomienda la administración concomitante de TRAMADOL + DICLOFENACO y otros AINE.

- La administración concomitante de TRAMADOL + DICLOFENACO y digoxina o litio puede incrementar la concentración de estos medicamentos en la sangre.

- Se deberá verificar los niveles séricos de litio. Se recomiendan las revisiones de digoxina sérica.

- Fármacos antiinflamatorios no esteroideos como el diclofenaco pueden atenuar el efecto de diuréticos y medicamentos antihipertensivos.

- En pacientes con disfunción renal (e.j. pacientes deshidratados o pacientes en edad avanzada con disfunción renal) la administración concomitante de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un antagonista de la angiotensina-II con un medicamento que inhibe la ciclooxigenasa puede deteriorar posteriormente la función renal con la posibilidad de provocar una insuficiencia renal aguda, que generalmente es reversible; por lo tanto, una combinación como ésta sólo debe utilizarse con precaución, particularmente en pacientes en edad avanzada.

- Se debe solicitar a los pacientes tomar cantidades adecuadas de fluidos y se debe considerar hacer verificaciones regulares de los valores renales después del inicio de la terapia de combinación.

La administración concomitante de TRAMADOL + DICLOFENACO y de diuréticos ahorradores de potasio puede inducir hipercalemia, por lo tanto, con tratamiento concomitante se deben monitorear los niveles de potasio.

- Glucocorticoides: Incremento en el riesgo de úlceras o hemorragia gastrointestinal.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Inhibidores de agregación trombocitaria como el ácido acetilsalicílico y (ISRS): Incremento en el riesgo de hemorragia gastrointestinal.
- La administración de TRAMADOL + DICLOFENACO dentro del lapso de 24 horas antes o después de metotrexato puede incrementarse.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología:

La dosis debe ajustarse a la intensidad del dolor y a la sensibilidad individual del paciente. Generalmente, debe seleccionarse la dosis efectiva más baja para la analgesia. En adultos y jóvenes mayores de 16 años de edad, la dosis total de diclofenaco no debe exceder los 200 mg/día, resultando para la combinación de dosis fija en una dosis diaria máxima de tramadol de 200 mg/día. A menos que se prescriba de otra manera Tramadol+Diclofenaco debe ser administrado de la siguiente manera:

Adultos y adolescentes mayores de 16 años:

Tramadol+Diclofenaco 25 mg/25 mg, cápsulas: Un comprimido (25 mg clorhidrato de tramadol, 25 mg diclofenaco sódico) cada ocho horas (corresponde a 75 mg clorhidrato de tramadol, 75 mg diclofenaco sódico diariamente). Esta dosis puede aumentarse a una capsula (25 mg clorhidrato de tramadol, 25 mg diclofenaco sódico) cada seis horas (100 mg clorhidrato de tramadol, 100 mg diclofenaco sódico diariamente). El intervalo entre dos dosis únicas debe ser por lo menos de 6 horas. La combinación de dosis fija de clorhidrato de tramadol y diclofenaco sódico no deberá ser administrada bajo ninguna circunstancia por más tiempo del absolutamente necesario. Si es necesario el tratamiento a largo plazo del dolor con tramadol/diclofenaco en vista de la naturaleza y severidad de la enfermedad, entonces se deberá llevar a cabo un monitoreo cuidadoso y regular (si es necesario, con interrupciones en el tratamiento) para establecer si es necesario ampliar, y en qué grado, un tratamiento adicional.

Niños:

No se ha establecido el uso de la combinación de dosis fija de clorhidrato de tramadol y diclofenaco sódico en niños menores de 16 años. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento en esta población.

Pacientes geriátricos:

Generalmente no es necesario un ajuste de dosis en pacientes de hasta 75 años de edad sin disfunción renal y/o hepática manifiesta clínicamente. La eliminación del tramadol se puede prolongar en pacientes mayores de 75 años de edad. Por lo tanto, si resulta necesario, el intervalo de dosificación se ampliará de acuerdo con las necesidades del paciente. Tramadol+Diclofenaco deberá utilizarse con precaución en aquellos pacientes que

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



generalmente son propensos a padecer reacciones adversas a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos. En particular, se recomienda utilizar la dosis efectiva más baja en pacientes de edad avanzada, o aquellos con bajo peso corporal; el paciente deberá ser monitoreado para supervisar si se presenta sangrado GI durante la terapia. Insuficiencia renal/diálisis e insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática la eliminación del tramadol puede ser más lenta. En estos pacientes, la prolongación de los intervalos de dosificación debe ser considerada con precaución de acuerdo con los requerimientos del paciente. Para pacientes con disfunción renal y/o hepática severa, no se recomienda el uso de la combinación de dosis fija de clorhidrato de tramadol y diclofenaco sódico.

Método de Administración:

Las cápsulas no deberán partirse o masticarse. Deberán deglutirse enteras, con una cantidad suficiente de líquido y sin estar en ayunas. En caso de padecer de estómago sensible, se recomienda tomar la tableta junto con algún alimento.

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 (solicitan Cápsulas de liberación inmediata + cápsulas con recubrimiento entérico)

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.

3.1.5.6. RYTMONORM SR

Expediente : 20163164
Radicado : 20191090851
Fecha : 16/05/2019
Interesado : Laboratorios Franco Colombiano Lafranco S.A.S.

Composición:

- Cada cápsula contiene 225 mg de Clorhidrato de Propafenona
- Cada cápsula contiene 325 mg de Clorhidrato de Propafenona
- Cada cápsula contiene 425 mg de Clorhidrato de Propafenona

Forma farmacéutica: Cápsula de liberación sostenida

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

- Rytmonorm SR (cápsulas de clorhidrato de propafenona de liberación prolongada o sostenida) es un antiarrítmico indicado para prolongar el tiempo de recurrencia de la fibrilación auricular sintomática (FA) en pacientes con FA episódica (probablemente paroxística o persistente) que no tienen una enfermedad cardíaca estructural.
- Tratamiento y profilaxis de todas las formas de extrasístoles ventriculares y supraventriculares, taquicardias y taquiarrítmias ventriculares y supraventriculares.
- Síndrome de Wolf-Parkinson-White

Contraindicaciones:

Las cápsulas de liberación prolongada o sostenida (SR) de clorhidrato de propafenona están contraindicadas en las siguientes circunstancias:

- Insuficiencia cardíaca
- Shock cardiogénico
- Trastornos sinoauriculares, atrioventriculares e intraventriculares de la generación o conducción de impulsos (p. Ej., Síndrome del nódulo sinusal enfermo, bloqueo AV) en ausencia de un marcapasos artificial.
- Síndrome de Brugada conocido.
- Bradicardia.
- Hipotensión marcada.
- Trastornos broncospásticos o Enfermedad pulmonar obstructiva grave.
- Marcado desequilibrio electrolítico.

Precauciones y advertencias:

En el Ensayo de supresión de arritmias cardíacas, (CAST), del Instituto Nacional Americano del Corazón, los Pulmones y la Sangre, un ensayo a largo plazo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego en pacientes con arritmias ventriculares asintomáticas no mortales que tuvieron un infarto de miocardio más de 6 días, pero menos de 2 años antes, se observó un aumento de la tasa de muerte o una reversión del paro cardíaco (7,7%; 56/730) en pacientes tratados con encainida o flecainida (antiarrítmicos de clase IC) en comparación con la observada en pacientes asignados a placebo (3,0%; 22/725). La duración promedio del tratamiento con encainida o flecainida en este ensayo fue de 10 meses. La aplicabilidad de los resultados de CAST a otras poblaciones (p. Ej., Personas sin infarto de miocardio reciente) u otros fármacos antiarrítmicos de ésta clase (IC) es incierta, pero en la actualidad, es prudente considerar que cualquier antiarrítmico IC tenga un riesgo proarrítmico significativo en pacientes con cardiopatía estructural. Debido a la falta de evidencia que estos fármacos mejoren la supervivencia, los agentes antiarrítmicos generalmente deben evitarse en pacientes con

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



arritmias ventriculares que no ponen en peligro la vida, incluso si los pacientes experimentan síntomas o signos desagradables, pero no potencialmente mortales.

La combinación de la inhibición del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y la deficiencia del citocromo P450 2D6 (CYP2D6) o la inhibición del CYP2D6 con la administración simultánea de propafenona puede aumentar significativamente la concentración de propafenona y, por lo tanto, aumentar el riesgo de proarritmia y otros eventos adversos. Por lo tanto, evite el uso simultáneo de las cápsulas de clorhidrato de propafenona (SR) con un inhibidor de CYP2D6 y un inhibidor de CYP3A4.

La propafenona se metaboliza por las isoenzimas CYP2D6, CYP3A4 y CYP1A2. Aproximadamente el 6% de los caucásicos en la población de los Estados Unidos son naturalmente deficientes en la actividad de CYP2D6 y otros grupos demográficos son deficientes en cierta medida. Se puede esperar que los fármacos que inhiben estas vías de CYP (como desipramina, paroxetina, ritonavir, sertralina para CYP2D6; ketoconazol, eritromicina, saquinavir y jugo de pomelo para CYP3A4, y amiodarona y humo de tabaco para CYP1A2) provoquen un aumento en los niveles plasmáticos.

El aumento de la exposición a la propafenona puede provocar arritmias cardíacas y una actividad de bloqueo betaadrenérgico exagerada. Debido a su metabolismo, la combinación de la inhibición de CYP3A4 y la deficiencia de CYP2D6 o la inhibición de CYP2D6 en usuarios de propafenona es potencialmente peligrosa. Por lo tanto, evite el uso simultáneo de las cápsulas de clorhidrato de propafenona (SR) con un inhibidor de CYP2D6 y un inhibidor de CYP3A4.

El uso de cápsulas de liberación prolongada o sostenida (SR) de clorhidrato de propafenona junto con otros medicamentos que prolongan el intervalo QT no se ha estudiado de forma exhaustiva. Dichos fármacos pueden incluir: muchos antiarrítmicos, algunas fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos y macrólidos orales. Retire los agentes antiarrítmicos de clase IA y III durante al menos 5 vidas medias antes de la dosificación con cápsulas de liberación prolongada (SR) de clorhidrato de propafenona. Evite el uso de propafenona con agentes antiarrítmicos de Clase IA y III (incluyendo quinidina y amiodarona). Solo hay experiencia limitada con el uso concomitante de antiarrítmicos de clase IB o IC.

La propafenona ejerce una actividad inotrópica negativa en el miocardio, así como efectos de bloqueo beta y puede provocar una insuficiencia cardíaca manifiesta. En el ensayo de EE. UU. (RAFT) en pacientes con FA sintomática, se informó insuficiencia cardíaca en 4 (1,0%) pacientes que recibieron cápsulas de liberación prolongada (SR) de clorhidrato de propafenona (todas las dosis) en comparación con 1 (0,8%) pacientes que recibieron placebo. Los efectos proarritmicos ocurren con mayor probabilidad cuando se administra propafenona a pacientes con insuficiencia cardíaca (NYHA III y IV) o isquemia miocárdica grave.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En la experiencia de ensayos clínicos con liberación inmediata de clorhidrato de propafenona, se notificó insuficiencia cardíaca congestiva nueva o empeorada en el 3,7% de los pacientes con arritmia ventricular. Estos eventos fueron más probables en sujetos con insuficiencia cardíaca preexistente y enfermedad arterial coronaria. El inicio de la insuficiencia cardíaca de novo atribuible a la propafenona se desarrolló en menos del 0,2% de los pacientes con arritmia ventricular y en el 1,9% de los pacientes con FA paroxística o TPSV.

La propafenona retarda la conducción atrioventricular y también puede causar un bloqueo AV de primer grado relacionado con la dosis. La prolongación del intervalo PR promedio y los aumentos en la duración del QRS también están relacionados con la dosis. No le dé propafenona a pacientes con defectos de conducción atrioventricular e intraventricular en ausencia de un marcapasos.

En un ensayo de EE. UU. (RAFT) en 523 pacientes con antecedentes de FA sintomática tratados con cápsulas de liberación extendida o sostenida (SR) de propafenona clorhidrato, se informó bradicardia sinusal (frecuencia inferior a 50 latidos/min) con la misma frecuencia con clorhidrato de propafenona extendido cápsulas de liberación (SR) y placebo.

La propafenona puede alterar los umbrales de estimulación y detección de los marcapasos y desfibriladores implantados. Durante y después de la terapia, supervise y re programe estos dispositivos de acuerdo con esto.

Se ha notificado agranulocitosis en pacientes que reciben propafenona. En general, la agranulocitosis se produjo dentro de los primeros 2 meses de tratamiento con propafenona, y al suspender el tratamiento, el recuento de blancos generalmente se normalizó a los 14 días. La fiebre inexplicable o la disminución en el recuento de glóbulos blancos, particularmente durante los primeros 3 meses de tratamiento, justifican la consideración de una posible agranulocitosis o granulocitopenia. Indique a los pacientes que notifiquen de inmediato cualquier signo de infección, como fiebre, dolor de garganta o escalofríos.

La propafenona es altamente metabolizada por el hígado. La disfunción hepática grave aumenta la biodisponibilidad de la propafenona a aproximadamente el 70%, en comparación con el 3% al 40% en pacientes con función hepática normal cuando se les administran tabletas de liberación inmediata de clorhidrato de propafenona. En 8 pacientes con enfermedad hepática de moderada a grave que recibieron comprimidos de liberación inmediata de clorhidrato de propafenona, la vida media media fue de aproximadamente 9 horas. Ningún ensayo ha comparado la biodisponibilidad de propafenona a partir de las cápsulas de liberación prolongada (SR) del clorhidrato de propafenona en pacientes con función hepática normal y alterada. El aumento de la biodisponibilidad de la propafenona en estos pacientes puede resultar en una acumulación excesiva. Vigilar cuidadosamente a los pacientes con insuficiencia hepática para detectar efectos farmacológicos excesivos.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aproximadamente el 50% de los metabolitos de propafenona se excretan en la orina después de la administración de tabletas de liberación inmediata de clorhidrato de propafenona. No se han realizado ensayos para evaluar el porcentaje de metabolitos eliminados en la orina después de la administración de cápsulas de liberación prolongada (SR) de clorhidrato de propafenona.

Se ha reportado exacerbación de la miastenia grave durante el tratamiento con propafenona. Se han reportado títulos de ANA positivos en pacientes que reciben propafenona. Han sido reversibles al cesar el tratamiento y pueden desaparecer incluso en caso de continuar con la terapia con propafenona. Estos hallazgos de laboratorio generalmente no se asociaron con síntomas clínicos, pero hay un caso publicado de lupus eritematoso inducido por fármacos (recambio positivo); se resolvió por completo al interrumpir la terapia. Evalúe cuidadosamente a los pacientes que desarrollan una prueba de ANA anormal y si se detecta una elevación persistente o que empeora de los títulos de ANA, considere la posibilidad de interrumpir el tratamiento.

Reacciones adversas:

Experiencia en ensayos clínicos:

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a las cápsulas de liberación prolongada (SR) de propafenona 225 mg dos veces al día en 126 pacientes, a las cápsulas de liberación prolongada (SR) de propafenona 325 mg dos veces al día en 135 pacientes, a la liberación prolongada de clorhidrato de propafenona (SR) cápsulas 425 mg dos veces al día en 136 pacientes, y placebo en 126 pacientes por hasta 39 semanas (media: 20 semanas) en un ensayo controlado con placebo (RAFT) realizado en los EE. UU. Los eventos adversos informados con mayor frecuencia con propafenona (mayor más del 5% y mayor que el placebo) excluyendo aquellos que no están razonablemente asociados con el uso del medicamento o porque se asociaron con la afección que se estaba tratando, fueron mareos, palpitaciones, dolor en el pecho, disnea, alteración del gusto, náuseas, fatiga, ansiedad, estreñimiento, infección del tracto respiratorio superior, edema e influenza. La frecuencia de interrupción debido a eventos adversos fue del 17%, y la tasa fue más alta durante los primeros 14 días de tratamiento.

Eventos adversos relacionados con el corazón que ocurren en más del 2% de los pacientes en cualquiera de los grupos de tratamiento RAFT propafenona SR y más comunes con propafenona que con placebo, excluyendo aquellos que son comunes en la población y aquellos que no están plausiblemente relacionados con el fármaco La terapia incluyó lo

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



siguiente: angina de pecho, aleteo auricular, bloqueo AV de primer grado, bradicardia, insuficiencia cardíaca congestiva, soplo cardíaco, edema, disnea, estertores, sibilancias y un nivel de fármaco cardioactivo superior al terapéutico.

La propafenona prolonga los intervalos de PR y QRS en pacientes con arritmias auriculares y ventriculares. La prolongación del intervalo QRS dificulta la interpretación del efecto de la propafenona en el intervalo QT.

Eventos adversos no relacionados con el corazón que ocurren en más del 2% de los pacientes en cualquiera de los grupos de tratamiento ERAFT propafenona SR y más comunes con propafenona que con placebo, excluyendo aquellos que son comunes en la población y aquellos que no están plausiblemente relacionados con la farmacoterapia incluyó lo siguiente: visión borrosa, estreñimiento, diarrea, boca seca, flatulencia, náuseas, vómitos, fatiga, debilidad, infección del tracto respiratorio superior, aumento de fosfatasa alcalina en la sangre, hematuria, debilidad muscular, mareos (excluyendo vértigo), dolor de cabeza, Alteración del gusto, temblor, somnolencia, ansiedad, depresión, equimosis.

No se observaron diferencias clínicamente importantes en la incidencia de reacciones adversas por edad o género. Se reclutaron muy pocos pacientes no caucásicos para evaluar los eventos adversos según la raza.

Los eventos adversos que ocurren en el 2% o más de los pacientes en cualquiera de los grupos de tratamiento con ERAFT propafenona SR y que no se mencionaron anteriormente incluyen lo siguiente: bloqueo de rama izquierda, bloqueo de rama derecha, trastornos de la conducción, bradicardia sinusal e hipotensión.

Otros eventos adversos informados con ensayos clínicos de propafenona que no se han incluido en ninguna otra parte de la información de prescripción incluyen los siguientes eventos adversos por sistema corporal y término preferido.

Sistema sanguíneo y linfático:

Anemia, linfadenopatía, trastorno del bazo, trombocitopenia.

Cardíaco:

Angina inestable, hipertrofia auricular, paro cardíaco, enfermedad arterial coronaria, extrasístoles, infarto de miocardio, arritmia nodal, palpitaciones, pericarditis, bloqueo sinoauricular, paro sinusal, arritmia sinusal, extrasístoles supraventriculares, extrasístoles ventriculares, hipertrofia ventricular.

Oído y laberinto:

Discapacidad auditiva, acúfenos, vértigo.

Ojo:

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hemorragia ocular, inflamación ocular, ptosis del párpado, miosis, trastorno de la retina, disminución de la agudeza visual.

Gastrointestinal:

Distensión abdominal, dolor abdominal, duodenitis, dispepsia, disfagia, eructosis, gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, sangrado gingival, glositis, glosodinia, dolor en las encías, halitosis, obstrucción intestinal, melena, úlcera en la boca, pancreatitis, úlcera rectal, sangrado rectal, dolor de garganta .

Desordenes generales:

Dolor en el pecho, sensación de calor, hemorragia, malestar, dolor, pirexia.

Hepatobiliar: Hepatomegalia:

Hallasgos ocasionales reportados si relación de causalidad: Sonidos cardíacos anormales, pulso anormal, soplo carotídeo, disminución del cloruro sanguíneo, disminución de la presión arterial, disminución del sodio en la sangre, disminución de la hemoglobina, disminución del recuento de neutrófilos, disminución del recuento de plaquetas, disminución del nivel de protrombina, disminución del recuento de glóbulos rojos, disminución del peso, presencia de glucosuria, aumento alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de la bilirrubina en la sangre, aumento del colesterol en la sangre, aumento de la creatinina en la sangre, aumento de la glucemia, aumento de la lactato deshidrogenasa en la sangre, aumento de la presión arterial, aumento de la prolactina en la sangre.

Interacciones:

Inhibidores de CYP2D6 y CYP3A4: Se espera que los fármacos que inhiben CYP2D6 (como desipramina, paroxetina, ritonavir, sertralina) y CYP3A4 (como ketoconazol, ritonavir, saquinavir, eritromicina, jugo de toronja) causen un aumento en los niveles plasmáticos de propafenona. La combinación de la inhibición de CYP3A4 y la deficiencia de CYP2D6 o la inhibición de CYP2D6 con la administración de propafenona puede aumentar el riesgo de reacciones adversas, incluida la proarritmia. Por lo tanto, debe evitarse el uso simultáneo de las cápsulas de liberación prolongada (SR) de clorhidrato de propafenona tanto con un inhibidor de CYP2D6 como con un inhibidor de CYP3A4.

Amiodarona: La administración concomitante de propafenona y amiodarona puede afectar la conducción y la repolarización y no se recomienda.

Cimetidina: La administración concomitante de comprimidos de liberación inmediata de propafenona y cimetidina en 12 sujetos sanos produjo un aumento del 20% en las concentraciones plasmáticas de propafenona en estado de equilibrio.

Fluoxetina: La administración concomitante de propafenona y fluoxetina en metabolizadores extensos aumentó la C_{max} y el AUC de S-propafenona en un 39% y 50%, respectivamente, y la C_{max} y el AUC de R-propafenona en un 71% y 50%, respectivamente.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Quinidina: Las bajas dosis de quinidina inhiben completamente la vía metabólica de la hidroxilación del CYP2D6, lo que hace que todos los pacientes, en efecto, metabolicen lentamente la propafenona. La administración concomitante de quinidina (50 mg 3 veces al día) con 150 mg de propafenona de liberación inmediata 3 veces al día redujo el aclaramiento de propafenona en un 60% en los metabolizadores rápidos, lo que los convierte en metabolizadores lentos. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario aumentaron más de 2 veces para la propafenona y disminuyeron 50% para la 5-OH-propafenona. Una dosis de 100 mg de quinidina aumentó 3 veces las concentraciones de propafenona en el estado de equilibrio. Evite el uso concomitante de propafenona y quinidina.

Rifampicina: La administración concomitante de rifampicina y propafenona en metabolizadores rápidos disminuyó las concentraciones plasmáticas de propafenona en un 67%, con una disminución correspondiente de 5-OH-propafenona en un 65%. Las concentraciones de norpropafenona aumentaron en un 30%. En los metabolizadores lentos, hubo una disminución del 50% en las concentraciones plasmáticas de propafenona y un aumento en el AUC y la Cmax de norpropafenona en un 74% y 20%, respectivamente. La excreción urinaria de propafenona y sus metabolitos disminuyó significativamente. Se observaron resultados similares en pacientes ancianos: tanto el AUC como la Cmax de propafenona disminuyeron en un 84%, con una disminución correspondiente en el AUC y la Cmax de 5-OH-propafenona en un 69% y 57%, respectivamente.

Digoxina: El uso concomitante de propafenona y digoxina aumentó la exposición sérica de digoxina (AUC) en estado estable en pacientes en un 60% a 270% y disminuyó el aclaramiento de digoxina en un 31% a 67%. Entonces se recomienda controlar los niveles de digoxina en plasma de los pacientes que reciben propafenona y ajustar la dosis de digoxina según sea necesario.

Warfarina: La administración concomitante de propafenona y warfarina aumentó las concentraciones plasmáticas de warfarina en estado estable en un 39% en voluntarios sanos y prolongó el tiempo de protrombina (PT) en pacientes que tomaban warfarina. Ajustar la dosis de warfarina según sea necesario mediante el monitoreo de INR.

Orlistat: Orlistat puede limitar la fracción de propafenona disponible para absorción. En los informes posteriores a la comercialización, el cese abrupto de orlistat en pacientes estabilizados con propafenona ha dado lugar a eventos adversos graves, como convulsiones, bloqueo auriculoventricular y fallo circulatorio agudo.

Beta-Antagonistas: El uso concomitante de propafenona y propranolol en sujetos sanos aumentó las concentraciones plasmáticas de propranolol en estado estable en un 113%. En 4 pacientes, la administración de metoprolol con propafenona aumentó las concentraciones plasmáticas de metoprolol en estado estable en un 100% a un 400%. La farmacocinética de propafenona no se vio afectada por la administración conjunta de propranolol o metoprolol. En los ensayos clínicos que utilizaron comprimidos de liberación inmediata de propafenona, los

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes que recibieron betabloqueadores simultáneamente no experimentaron un aumento en la incidencia de efectos secundarios.

Lidocaína: No se han observado efectos significativos en la farmacocinética de propafenona o lidocaína después de su uso concomitante en pacientes. Sin embargo, se ha informado que el uso concomitante de propafenona y lidocaína aumenta los riesgos de los efectos secundarios de la lidocaína en el sistema nervioso central.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

- La dosis de las cápsulas de liberación prolongada o sostenida (SR) de clorhidrato de propafenona debe valorarse individualmente en función de la respuesta y la tolerancia de paciente
- Iniciar la terapia con 225 mg administrados cada 12 horas.
- La dosis se puede aumentar a intervalos de 5 días como mínimo a 325 mg cada 12 horas y, si es necesario, a 425 mg cada 12 horas.
- Considere reducir la dosis en pacientes con insuficiencia hepática, ensanchamiento significativo del complejo QRS o bloqueo AV de segundo o tercer grado.
- Las cápsulas de liberación prolongada (SR) de clorhidrato de propafenona pueden tomarse con o sin alimentos. No triture ni divida el contenido de la cápsula.

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 (Cápsula)
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración

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.

**3.1.5.7. VASTAREL® LP 40 MG, CAPSULA DE LIBERACION PROLONGADA
VASTAREL® LP 80 MG, CAPSULA DE LIBERACION PROLONGADA**

Expediente : 20124610
Radicado : 2017035264 / 2017190036 / 20181136486 / 20181181278 / 20191077389 /
20191088398
Fecha : 13/05/2019

Acta No. 24 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

Interesado : Les Laboratories Servier

Composición:

- Cada cápsula contiene 40 mg de Trimetazidina Diclorhidrato
- Cada cápsula contiene 80 mg de Trimetazidina Diclorhidrato

Forma farmacéutica: Cápsula de liberación prolongada

Indicaciones:

Antianginoso

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Enfermedad de Parkinson, síntomas parkinsonianos, temblores, síndrome de piernas inquietas, y otros trastornos del movimiento relacionados,
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

Precauciones y advertencias:

Este medicamento no es un tratamiento curativo para las crisis de angina de pecho, tampoco está indicado como tratamiento inicial de la angina inestable o del infarto de miocardio. No debe ser utilizado en la fase prehospitalaria ni durante los primeros días de hospitalización.

En caso de una crisis de angina de pecho, debe reevaluarse la coronariopatía y considerarse la adaptación del tratamiento (tratamiento farmacológico y posible revascularización).

Trimetazidina puede causar o empeorar los síntomas parkinsonianos (temblor, acinesia, hipertonía), que se deben investigar regularmente, especialmente en pacientes de edad avanzada. En casos dudosos, los pacientes deben ser remitidos a un neurólogo para que realice las investigaciones pertinentes.

La aparición de alteraciones del movimiento tales como síntomas parkinsonianos, síndrome de piernas inquietas, temblores, inestabilidad de la marcha, deben llevar a la retirada definitiva de trimetazidina.

Estos casos tienen una baja incidencia y son normalmente reversibles tras la interrupción del tratamiento. La mayoría de los pacientes se recuperaron en un plazo de 4 meses tras la retirada de la trimetazidina. Si los síntomas parkinsonianos persisten durante más de 4 meses tras la interrupción del tratamiento, se debe solicitar la opinión de un neurólogo.

Pueden producirse caídas, relacionadas con la inestabilidad de la marcha o la hipotensión, en particular en pacientes que estén tomando antihipertensivos.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe tener precaución al prescribir trimetazidina a pacientes en los que se espera una mayor exposición:

- Insuficiencia renal moderada
- Pacientes de edad avanzada mayores de 75 años

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, hipoabsorción de glucosa o galactosa o déficit de sacarosa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas, definidas como acontecimientos adversos considerados al menos como posiblemente relacionados con el tratamiento de trimetazidina se enumeran a continuación utilizando la siguiente convención de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Grupo Sistémico	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareos, cefaleas
	Frecuencia no conocida	Síntomas parkinsonianos (temblor, acinesia, hipertonía), inestabilidad de la marcha, síndrome de piernas inquietas, otros trastornos del movimiento relacionados, normalmente reversibles tras la interrupción del tratamiento
	Frecuencia no conocida	Trastornos del sueño (insomnio, somnolencia)
Trastornos cardiacos	Raras	Palpitaciones, extrasístoles, taquicardia
Trastornos vasculares	Raras	Hipotensión arterial, hipotensión ortostática que puede estar asociada con malestar, mareos o caídas, en particular en pacientes que toman antihipertensivos, rubefacción

Acta No. 24 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

Grupo Sistémico	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náuseas y vómitos
	Frecuencia no conocida	Estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción, prurito, urticaria
	Frecuencia no conocida	Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), angioedema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Astenia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuencia no conocida	Agranulocitosis Trombocitopenia Púrpura trombocitopénica
Trastornos hepatobiliares	Frecuencia no conocida	Hepatitis

Interacciones:

No se ha identificado ninguna interacción medicamentosa.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis es una cápsula de 80 mg de trimetazidina una vez al día con el desayuno.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina [30-60] ml/min), la dosis recomendada se reduce a la mitad, es decir, 1 cápsula de 40 mg con el desayuno.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada pueden tener mayor exposición a trimetazidina debido a una disminución de la función renal relacionada con la edad. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina [30-60] ml/min), la dosis recomendada se reduce a la

Acta No. 24 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

mitad, es decir, 1 cápsula de 40 mg con el desayuno. El ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada se debe realizar con precaución

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de trimetazidina en niños menores de 18 años. 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 recurso de reposición contra la resolución No. 2018052037 y alcance al radicado inicial, con radicado No. 20191088398, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto allegado mediante radicado 2017035264
- Información para Prescribir allegada mediante radicado 2017035264

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.

**3.1.5.8. NITYR COMPRIMIDOS 2MG
NITYR COMPRIMIDOS 5MG
NITYR COMPRIMIDOS 10MG**

Expediente : 20138059
Radicado : 2017180907 / 20181187708 / 20191095175
Fecha : 21/05/2019
Interesado : Axon Pharma Colombia S.A.S

Composición:

- Cada comprimido contiene 2 mg de Nitisinona
- Cada comprimido contiene 5 mg de Nitisinona
- Cada comprimido contiene 10 mg de Nitisinona

Forma farmacéutica: Comprimido

Indicaciones:

Nitisinona está indicada para el tratamiento de pacientes con diagnóstico confirmado, clínico, genético y paraclínico de tirosinemia tipo 1 (HT1) incluyendo al menos niveles de tirosina y

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



succinil acetona. Este medicamento debe usarse junto con una dieta baja en proteínas, tirosina y fenilalanina.

Este producto debe ser prescrito y supervisado por un especialista en el manejo de pacientes con enfermedades metabólicas, y se debe realizar un seguimiento regular con revisiones periódicas de la evolución del paciente que permita establecer la calidad, eficacia y seguridad de la respuesta.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Las madres que reciben Nitisona no deben amamantar.

Precauciones y advertencias:

1. Niveles plasmáticos elevados de tirosina, Síntomas oculares, Retraso del Desarrollo y Placas Hiperqueratócicas Nitisona es un inhibidor de la 4-hidroxifenil-piruvato dioxigenasa, una enzima en la vía metabólica de la tirosina. Por lo tanto, el tratamiento con Nityr puede causar un aumento en los niveles plasmáticos de tirosina en pacientes con HT-1. Mientras tome Nityr mantenga en forma concomitante la reducción en la dieta de tirosina y fenilalanina. No ajuste la dosis de Nityr para disminuir la concentración plasmática de tirosina. Mantenga los niveles plasmáticos de tirosina bajo 500 micromol/L. La restricción inadecuada de la ingesta de tirosina y fenilalanina puede generar aumentos en los niveles plasmáticos de tirosina y niveles más altos de 500 micromol / L pueden generar lo siguiente:
 - En pacientes tratados con Nitisona se han reportado síntomas y signos oculares incluyendo úlceras corneales, opacidades corneales, queratitis, conjuntivitis, dolor de ojo y fotofobia.
Por lo tanto, antes de iniciar el tratamiento con Nityr se debiera hacer un examen oftalmológico incluyendo el examen slit-lamp. Los pacientes que desarrollan fotofobia, dolor de ojo o signos de inflamación tales como enrojecimiento, hinchazón o ardor de ojos durante el tratamiento con Nityr debieran volver a examinarse con el examen slit-lamp y medir Inmediatamente las concentraciones plasmáticas de tirosina.
 - Grados variables de discapacidad intelectual y retraso en el desarrollo. En aquellos pacientes tratados con Nityr que muestran un cambio abrupto en el estado neurológico, realice una evaluación de laboratorio clínico que incluya la medición de los niveles plasmáticos de tirosina.
 - Placas hiperqueratócicas dolorosas en las plantas y las palmas.

En aquellos pacientes con HT-1 tratados Nityr y que están con restricciones dietéticas y que desarrollan niveles de tirosina plasmática elevados, evaluar la ingesta dietaria de tirosina y fenilalanina

2. Leucopenia y Trombocitopenia severa

En estudios clínicos, los pacientes tratados con otra formulación oral de Nitisona y restricción dietaria desarrollaron leucopenia transitoria (3%), trombocitopenia (3%) o

Acta No. 24 de 2019 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ambos (1,5%). Un paciente que desarrolló leucopenia y trombocitopenia mejoró después de que la dosis de Nitisinona se redujo de 1 mg/kg a 0,5 mg/kg dos veces al día. Ningún paciente desarrolló infecciones o sangrado como resultado de los episodios de leucopenia y trombocitopenia. Monitorear los recuentos de plaquetas y glóbulos blancos durante el tratamiento con Nityr.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más graves notificadas durante el tratamiento con Nitisinona fueron trombocitopenia, leucopenia, porfiria y molestias oculares/visuales asociadas con niveles elevados de tirosina. 14 pacientes experimentaron eventos oculares/visuales. La duración de los síntomas varió de 5 días a 2 años. 6 pacientes presentaron trombocitopenia, 3 de los cuales tenían recuentos de plaquetas 30.000/microL o menores. En 4 pacientes con trombocitopenia, los recuentos de plaquetas regresaron gradualmente a la normalidad (duración hasta 47 días) sin cambio en la dosis de nitisinona. Ningún paciente desarrolló infecciones o sangrado como resultado de los episodios de leucopenia y trombocitopenia. Las reacciones adversas más graves notificadas durante el tratamiento con nitisinona fueron trombocitopenia, leucopenia, porfiria y afecciones oculares / visuales asociadas con niveles elevados de tirosina. Catorce pacientes experimentaron eventos oculares/visuales. La duración de los síntomas varió de 5 días a 2 años. 6 pacientes presentaron trombocitopenia, de los cuales 3 tuvieron recuentos de plaquetas 30.000/microL o menores. En 4 pacientes con trombocitopenia, los recuentos de plaquetas regresaron gradualmente a la normalidad (duración hasta 47 días) sin cambio en la dosis de Nitisinona. Ningún paciente desarrolló infecciones o sangrado como resultado de los episodios de leucopenia y trombocitopenia.

Los pacientes con HT-1 tienen un mayor riesgo de desarrollar crisis porfíricas, neoplasias hepáticas e insuficiencia hepática que requieren un trasplante hepático. Estas complicaciones de HT-1 se observaron en pacientes tratados con Nitisinona durante una mediana de 22 meses durante el ensayo clínico (trasplante hepático 13%, insuficiencia hepática 7%, neoplasias hepáticas malignas 5%, neoplasias hepáticas benignas 3%, porfiria 1%).

Las reacciones adversas notificadas en menos del 1% de los pacientes incluyeron muerte, convulsiones, tumor cerebral, encefalopatía, hiperquinesia, cianosis, dolor abdominal, diarrea, enantema, hemorragia gastrointestinal, melena, enzimas hepáticas elevadas, agrandamiento del hígado, hipoglicemia, septicemia y bronquitis.

Interacciones:

Si Nityr es co-administrado con fármacos que son metabolizados por CYP2C9, puede ser necesario supervisión adicional debido a un potencial aumento de exposición sistémica de estas drogas. El riesgo es dependiente del sustrato 2C9 particular y su perfil de reacción adversa

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis de inicio recomendada de Nityr es 0,5 mg/kg oral 2 veces al día. Redondear hasta la dosis más cercana que pueda administrarse utilizando las dosis de los comprimidos disponibles.

Titular la dosis para cada paciente individualmente según necesidad basándose en la respuesta bioquímica y/o clínica.

Para pacientes, incluyendo pacientes pediátricos, que tengan dificultad para tragar los comprimidos intactos, Nityr puede ser desintegrada en agua y administrada usando una jeringa. Si los pacientes pueden tragar alimentos semi-sólidos, Nityr puede ser molido y mezclado con puré de manzana. La administración de Nityr con otros líquidos o alimentos no ha sido estudiada y no se recomienda.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición en contra de la Resolución No. 2019014723 con el fin de revocar el artículo tercero y cuarto de la resolución mencionada anteriormente, y en consecuencia:

1. Conceder la aprobación de los perfiles de disolución comparativos para optar a Bioexención por proporcionalidad de dosis para los productos NITYR COMPRIMIDOS 2 mg y NITYR COMPRIMIDOS 5 mg.
2. Inclusión en normas farmacológicas a Nitisinona 2 mg y Nitisinona 5 mg
3. Aprobar la información farmacológica contenida en el inserto e información para prescribir de los productos NITYR COMPRIMIDOS 2 mg, NITYR COMPRIMIDOS 5 mg y NITYR COMPRIMIDOS 10 mg.

Esto con el fin de continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica 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.

3.1.6. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA CONCENTRACIÓN

3.1.6.1. TAPENTADOL 4MG/ML SOLUCION ORAL

Expediente : 20158294
Radicado : 20191023226 / 20191131387
Fecha : 11/07/2019
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S

Composición: Cada mL de solución oral contiene 4 mg de Tapentadol

Forma farmacéutica: Solución oral

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

Indicado para el manejo del dolor agudo y crónico de cualquier etiología, de intensidad moderada a severa.

Contraindicaciones:

En pacientes con hipersensibilidad a tapentadol o a cualquiera de los excipientes

- En situaciones en las que las sustancias activas con actividad agonista de los receptores de opioides mu esté contraindicada; es decir, pacientes con depresión respiratoria significativa (en ámbitos no monitorizados o en la ausencia de equipo de reanimación), y en pacientes con asma bronquial o hipercapnia aguda o grave.
- En cualquier paciente que tenga o que se sospeche que tenga íleo paralítico.
- En pacientes con intoxicación aguda con alcohol. Hipnóticos, analgésicos de acción central, o sustancias activas psicotrópicas

Precauciones y advertencias:

Potencial de abuso y adicción/síndrome de dependencia. Tapentadol 4mg / ml solución oral tiene potencial de abuso y adicción. Esto se deberá considerar al prescribir o dispensar. Tapentadol 4 mg/ml solución oral en situaciones en las que haya preocupación acerca del aumento en el riesgo del uso inadecuado, abuso, adicción, o por recreación. Todos los pacientes tratados con sustancias activas que tengan actividad agonista de los receptores de opioides mu deberán ser vigilados cuidadosamente para signos de abuso y adicción. Depresión respiratoria A dosis elevadas o en pacientes sensibles al agonista de los receptores de opioides mu, Tapentadol 4mg/ml solución oral puede producir depresión respiratoria relacionada a la dosis. Por lo tanto, Tapentadol 4mg/ml solución oral se deberá administrar con precaución en pacientes con funciones respiratorias deterioradas. Se deberán considerar analgésicos no agonistas de los receptores de opioides mu alternativos y Tapentadol 4mg/ml solución oral se deberá emplear solo bajo supervisión médica cuidadosa a la dosis más baja eficaz en tales pacientes. Si se presenta depresión respiratoria, esta se deberá tratar como cualquier depresión respiratoria inducida por agonistas de los receptores opioides mu.

Lesión craneal y aumento de la presión intracraneal Tapentadol 4mg/ml solución oral no se deberá utilizar en pacientes que puedan ser particularmente susceptibles a los efectos intracraneales de la retención de dióxido de carbono tales como aquellos con evidencia de aumento de la presión intracraneal, deterioro de la consciencia, o coma. Los analgésicos con actividad agonista de los receptores de opioides mu pueden enmascarar el curso clínico de los pacientes con lesión cerebral. Tapentadol 4mg/ml solución oral se deberá utilizar con precaución en pacientes con lesión cerebral y tumores cerebrales.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Convulsiones Tapentadol 4mg/ml solución oral no se ha evaluado de forma sistemática en pacientes con algún trastorno convulsivo, y dichos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos. No obstante, como con otros analgésicos con actividad agonista de opioides mu Tapentadol 4mg/ml solución oral no se recomienda en pacientes con antecedentes de trastornos convulsivos o con cualquier padecimiento que ponga al paciente en riesgo de convulsiones. Daño renal Tapentadol 4mg/ml solución oral no se ha estudiado en ensayos de eficacia controlados en pacientes con daño renal grave; por lo tanto, no se recomienda el uso en esta población.

Daño hepático Los pacientes con daño hepático leve y moderado muestran un incremento de 2 y 4.5 veces en la exposición sistémica, respectivamente, en comparación con pacientes con función hepática normal. Tapentadol 4mg/ml solución oral se deberá utilizar con precaución en pacientes con daño hepático moderado especialmente tras el inicio del tratamiento. Tapentadol 4mg/ml solución oral no se ha estudiado en pacientes con daño hepático grave y, por lo tanto, no se recomienda su uso en esta población. **Uso en enfermedad pancreática y de los ductos biliares** Las sustancias activas con actividad agonista de los receptores de opioides mu pueden provocar espasmo del esfínter de Oddi. Tapentadol 4mg/ml solución oral se deberá utilizar con precaución en pacientes con enfermedad de los ductos biliares, incluida la pancreatitis aguda. **Agonistas y antagonistas combinados de opioides** Se deberá tener cuidado al combinar Tapentadol 4mg/ml solución oral con agonistas y antagonistas de opioides mu combinados (como pentazocina y nalbufina) o agonistas parciales de opioides mu (como buprenorfina). En pacientes mantenidos con buprenorfina para el tratamiento de dependencia de opioides, se deberán considerar opciones alternativas de tratamiento (como, por ejemplo, suspensión temporal de buprenorfina), si se vuelve necesaria la administración de los agonistas completos mu (como tapentadol) en los casos de dolor agudo. Con el uso combinado con buprenorfina, se han reportado requerimientos de dosis más altas de los agonistas completos de receptores mu y se requiere de la supervisión estrecha de eventos adversos tales como la depresión respiratoria en tales circunstancias.

No debe usarse durante la lactancia.

No se recomienda tomar tapentadol durante e inmediatamente antes del parto y del alumbramiento.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas medicamentosas que presentaron los pacientes en los ensayos controlados de placebo con Tapentadol 4mg/ml solución oral fueron predominante de intensidad leve y moderada. Las reacciones adversas medicamentosas más frecuentes fueron en el sistema gastrointestinal y en el sistema nervioso central (náusea, vómito, somnolencia, mareo y cefalea).

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La tabla siguiente enlista las reacciones adversas medicamentosas que se identificaron con los ensayos clínicos realizados con otra formulación de liberación intermedia de tapentadol comprimidos con recubrimiento de película) y del ámbito de comercialización posterior al registro. Se enlistan por clase y frecuencia. Las frecuencias se definen como muy comunes (<1/10); comunes (<1/100 a < 1/10); poco comunes (<1/1,000 a < 1/100); raras (<1/10,000 a < 1/1,000); muy raras (< 1/10,000), se desconoce (no se puede estimar con los datos disponibles).

Clase de sistemas y órganos	Frecuencia			
	Muy común	Común	Poco común	Raro
Trastornos del sistema inmune				Hipersensibilidad al medicamento *
Trastornos metabólicos y de la nutrición		Pérdida del apetito		
Trastornos psiquiátricos		Ansiedad, estado de confusión, alucinaciones, trastornos del sueño, y sueños anormales	Estado de ánimo deprimido, desorientación, agitación, nerviosismo, inquietud, y estado de ánimo eufórico	Pensamiento anormal
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, somnolencia, y cefalea	Temblores	Alteración de la atención, deterioro de la memoria, presíncope, sedación, ataxia, disartria, hipoestesia, parestesia, y contracciones musculares involuntarias	Convulsión, nivel deprimido de la consciencia, y coordinación anormal
Trastornos oculares			Trastornos visuales	
Trastornos cardiacos			Hipertensión y palpitaciones	Hipotensión

Acta No. 24 de 2019 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos vasculares		Rubefacción	Hipotensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino			Depresión respiratoria, disminución en la saturación de oxígeno, y disnea	
Trastornos gastrointestinales	Náusea y vómito	Estreñimiento, diarrea, dispepsia, y xerostomía	Molestia abdominal	Deterioro en el vaciamiento gástrico
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo		Prurito, hiperhidrosis, y exantema	Urticaria	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Espasmos musculares	Sensación de pesadez	
Trastornos renales y urinarios			Disuria y polaquiuria	
Trastornos generales y molestias en el sitio de administración		Astenia, fatiga, sensación de cambio de temperatura corporal	Síndrome de abstinencia del medicamento, edema, sensación anormal	

Los ensayos clínicos realizados usando otra formulación de liberación intermedia de tapentadol (comprimidos con recubrimiento de película) con exposición del paciente hasta por 90 días han mostrado poca evidencia de síntomas de abstinencia tras las suspensiones abruptas y estos fueron generalmente clasificados como leves, cuando se presentaron. No obstante, los médicos deberán estar vigilantes de los síntomas de abstinencia y de tratar a los pacientes en consecuencia si se presentaran. Se sabe que el riesgo de ideas suicidas y de suicidio consumado es superior en pacientes que padecen dolor crónico. Además, las sustancias con influencia marcada en el sistema monoaminérgico se han asociado con un aumento en el riesgo de tendencia suicida en pacientes que padecen de depresión, especialmente al inicio del tratamiento. Los datos de tapentadol de los ensayos clínicos y de los informes posteriores al registro no brindan evidencia de un aumento en el riesgo. Reporte

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de sospecha de reacciones adversas Es importante el reporte de la sospecha de reacciones adversas después del registro del producto farmacéutico. Esto permite la supervisión continua del balance riesgo-beneficio del producto medicinal.

Interacciones:

Los productos farmacéuticos como benzodiazepinas, barbitúricos y opioides (analgésicos, antitúxicos o tratamientos de sustitución) puede aumentar el riesgo de depresión respiratoria si se toma en combinación con tapentadol 20 mg/ml solución oral Los depresores del sistema nervioso central (CNS, por sus siglas en inglés) (p. ej., benzodiazepinas, antipsicóticos, antihistamínicos H1, opioides, o alcohol) pueden aumentar el efecto sedante de tapentadol y perjudicar la vigilancia. Por lo tanto, cuando se contemple una terapia combinada de Tapentadol 4mg/ml solución oral con algún depresor respiratorio o del CNS, se deberá considerar la reducción de la dosis de uno o ambos agentes. Agonistas y antagonistas de opioides combinados Se deberá tomar precaución al combinar Tapentadol 4mg/ml solución oral con agonistas y antagonistas combinados de opioides mu (como pentazocina y nalbufina) o agonistas parciales de opioides mu (como buprenorfina).

En casos aislados hubo reportes del síndrome de serotonina en una conexión temporal con el uso terapéutico de tapentadol en combinación con productos farmacéuticos serotoninérgicos tales como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI, por sus siglas en inglés). Los signos del síndrome de serotonina pueden ser, por ejemplo, confusión, agitación, fiebre, sudoración, ataxia, hiperreflexia, mioclonos y diarrea. La abstinencia de los productos farmacéuticos serotoninérgicos usualmente provoca una rápida mejoría. El tratamiento depende de la naturaleza y gravedad de los síntomas. La principal ruta de eliminación para tapentadol es la conjugación con ácido glucurónico mediado vía uridina difosfato transferasa (UGT), principalmente las isoformas UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7. Por lo tanto, la administración concomitante con inhibidores potentes de estas enzimas (p. ej., ketoconazol, fluconazol, y ácido meclofenámico) pueden llevar al aumento de la exposición sistémica de tapentadol. Para los pacientes con tratamiento con tapentadol, se deberá tener precaución si se inicia o suspende la administración concomitante de medicamentos inductores potentes de enzimas (p. ej., rifampicina, fenobarbital, hierba de San Juan [*hypericum perforatum*]), ya que esto puede ocasionar la disminución de la eficacia o el riesgo de efectos adversos, respectivamente.

El tratamiento con Tapentadol 4mg/ml solución oral se deberá evitar en pacientes que se encuentren recibiendo inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO) o que los hayan tomado dentro de los últimos 14 días debido a los efectos potenciales aditivos en las concentraciones de noradrenalina sináptica, lo que puede resultar en eventos adversos cardiovasculares, tales como crisis hipertensiva.

Vía de administración: Oral

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosificación y Grupo etario:

Posología y método de administración

El régimen de dosis se deberá personalizar según la intensidad del dolor al que se esté tratando, a la experiencia previa de tratamiento y la capacidad de supervisar al paciente. Los pacientes deberán iniciar el tratamiento con dosis únicas de 50 mg de tapentadol como solución oral administrada cada 4 a 6 horas. Pudieran ser necesarias dosis superiores dependiendo de la intensidad del dolor y del historial de requerimientos analgésicos del paciente. En el primer día de administración, se puede tomar una dosis adicional tan pronto como una hora después de la dosis inicial, si no se logra el control del dolor. Entonces la dosis se deberá titular de forma individual a un nivel que brinde analgesia adecuada y que minimice los efectos no deseables bajo estrecha supervisión del médico prescriptor. No se han estudiado las dosis diarias totales superiores a 700 mg de tapentadol en el primer día de tratamiento y las dosis diarias de mantenimiento superiores a 600 mg de tapentadol y, por lo tanto, no se recomiendan. Como con todos los tratamientos sintomáticos, el uso continuo de tapentadol se debe evaluar de forma continua.

Tabla para el cálculo de Tapentadol 4 mg/ml solución oral:

Tabla para el cálculo de Tapentadol 4 mg/ml solución oral: Dosis unitaria de tapentadol que se va a utilizar	Volumen (ml) que se administrará
25 mg	6,25 ml
50 mg	12,5 ml
75 mg	18,75 ml
100 mg	25 ml

Discontinuación del tratamiento

Se podrían presentar síntomas de abstinencia después de la discontinuación abrupta del tratamiento con tapentadol. Cuando un paciente ya no requiera terapia con tapentadol, pudiera ser aconsejable titular la dosis de forma gradual para evitar los síntomas de abstinencia.

Daño renal

En pacientes con daño renal leve o moderado, no se requiere de ajuste de dosis. Tapentadol 4mg/ml solución oral, no se ha estudiado en ensayos controlados de eficacia con daño renal grave; por lo tanto, no se recomienda el uso en esta población.

Daño hepático En pacientes con daño hepático leve no se requiere de ajuste de la dosis. Tapentadol 4mg/ml solución oral se deberá utilizar con precaución en pacientes con daño hepático moderado. El tratamiento en estos pacientes se deberá iniciar con 25 mg de

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tapentadol como solución oral y no se deberá administrar con mayor frecuencia a una vez cada 8 horas. No se recomienda el inicio de la terapia a una dosis diaria mayor a 150 mg de tapentadol. El tratamiento posterior deberá reflejar el mantenimiento de la analgesia con tolerabilidad aceptable que se logrará acortando o prolongando el intervalo de administración de la dosis.

Tapentadol 4mg/ml solución oral no se ha estudiado en pacientes con daño hepático grave y, por lo tanto, no se recomienda el uso en esta población.

Pacientes geriátricos (personas con 65 años de edad y más). En general, no se requiere de adaptación de la dosis en pacientes geriátricos. Sin embargo, como los pacientes geriátricos tienen mayor probabilidad de tener función renal y hepática disminuida, se deberá tomar precaución en la selección de dosis como se recomienda.

Pacientes pediátricos No se ha establecido la seguridad y eficacia de Tapentadol 4mg/ml solución oral en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. Por tal motivo, no se recomienda usar Tapentadol 4mg/ml solución oral en esta población.

Método de administración Tapentadol 4mg/ml solución oral se puede tomar con o sin alimentos.

Tapentadol 4mg/ml solución oral solución oral se puede tomar no diluido o diluido en agua o con cualquier bebida no alcohólica. Hay una jeringa oral con un adaptador adjunto en el paquete que se recomienda utilizar para tomar el volumen exacto necesario del frasco que corresponda a la dosis única prescrita de tapentadol. Tapentadol 4mg/ml solución oral se puede tomar por medio de tubos enterales; p. ej., tubos de gastronomía endoscópica nasogástrica o percutánea (PEG).

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. 2019006901 emitido mediante Acta No. 10 de 2019, numeral 3.1.6.1, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado no dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 10 de 2019, numeral 3.1.6.1, puesto que los estudios presentados son fase II con poca casuística, sin control activo, con desenlaces principales de farmacocinética y seguridad, la eficacia fue evaluada como parámetro exploratorio cuyos resultados dejan dudas puesto que en más del 50 % de los pacientes de los estudios requirieron tratamiento

Acta No. 24 de 2019 SEM

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



analgésico de rescate entre la quinta y la sexta hora del ensayo, por tanto la información allegada no sustenta la eficacia y seguridad de la nueva concentración teniendo en cuenta que la posología es una vez al día, por lo que recomienda negar la evaluación farmacológica de la nueva concentración.

3.1.6.2. SLINDA

Expediente : 20142146
Radicado : 20181048753 / 20181150090 / 20191047940
Fecha : 15/03/2019
Interesado : Exeltis SAS

Composición: Cada tableta contiene 4 mg de Drospirenona

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:
Anticoncepción oral.

Contraindicaciones:

No se deben utilizar anticonceptivos con progestágeno solo, como Slinda, en las siguientes condiciones. Si cualquiera de estos cuadros aparece por primera vez durante el uso de Slinda, se debe suspender inmediatamente el tratamiento.

- Trastorno tromboembólico venoso activo
- Enfermedad arterial y cardiovascular actual o en el pasado (p. ej. infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, cardiopatía isquémica)
- Diabetes mellitus con síntomas vasculares
- Presencia o antecedentes de enfermedad hepática grave, siempre que los valores de las pruebas de función hepática no se hayan normalizado
- Insuficiencia renal grave o fallo renal agudo
- Insuficiencia suprarrenal
- Existencia o sospecha de neoplasias malignas sensibles a los esteroides sexuales
- Hemorragia vaginal no diagnosticada antes del tratamiento
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos

Precauciones y advertencias:

Si alguna de las afecciones o factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, se deben sopesar en cada caso concreto los beneficios del empleo de Slinda frente a los posibles riesgos para cada mujer, y comentar estos aspectos con la mujer antes de que decida comenzar a tomar Slinda. Si alguna de estas afecciones se agrava o agudiza o

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aparece por primera vez, la mujer debe comunicárselo a su médico. El médico deberá decidir entonces si se debe suspender la administración de Slinda.

Hiperpotasemia

La drospirenona es un antagonista de la aldosterona con propiedades ahorradoras de potasio. En la mayoría de los casos no es de esperar un aumento de los niveles de potasio. No obstante, se recomienda monitorizar el potasio sérico durante el primer ciclo de tratamiento en pacientes que presenten insuficiencia renal y niveles séricos de potasio previos al tratamiento en la zona alta de los valores de referencia y durante el uso concomitante de medicamentos que aumenten el potasio.

De los estudios epidemiológicos se desprenden pocas evidencias de una asociación entre los anticonceptivos con progestágeno solo y un mayor riesgo de infarto de miocardio o tromboembolismo cerebral. Por el contrario, el riesgo de acontecimientos cardiovasculares y cerebrales está relacionado con el aumento de la edad, la hipertensión y el tabaquismo. En mujeres con hipertensión, el riesgo de accidente cerebrovascular puede verse ligeramente aumentado con anticonceptivos de progestágeno solo.

Aunque no es estadísticamente significativo, algunos estudios indican que puede haber un riesgo ligeramente mayor de tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar) asociado con el uso de anticonceptivos con progestágeno solo. Los factores de riesgo generalmente reconocidos para el tromboembolismo venoso (TEV) incluyen antecedentes personales o familiares (TEV en un hermano o padre/madre a una edad relativamente temprana), la edad, obesidad, inmovilización prolongada, cirugía mayor o trauma mayor.

El mayor riesgo de tromboembolismo en el puerperio debe ser considerado y las mujeres con antecedentes de tromboembolismo deben ser conscientes de la posibilidad de recurrencia.

El tratamiento debe suspenderse de inmediato si hay síntomas de un acontecimiento trombótico arterial o venoso o si se sospecha de ello, y debe considerarse la interrupción de Slinda en caso de inmovilización prolongada debida a cirugía o enfermedad.

Metabolismo óseo

El tratamiento con Slinda conduce a la disminución de los niveles séricos de estradiol, a un nivel correspondiente a la fase folicular temprana. Actualmente se desconoce si la disminución en los niveles séricos de estradiol puede tener un efecto clínicamente relevante sobre la densidad mineral ósea. La pérdida de densidad mineral ósea es especialmente preocupante durante la adolescencia y la adultez temprana, un período crítico de acumulación ósea. Se desconoce si la disminución de la densidad mineral ósea en esta población reducirá la masa ósea máxima y aumentará el riesgo de fractura en la vida posterior. Por lo tanto, el médico tratante debe ponderar los beneficios de Slinda contra los posibles riesgos para cada

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



paciente, teniendo en cuenta también la presencia de factores de riesgo significativos para la osteoporosis

Cáncer de mama

En un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos se observó que existe un ligero aumento del riesgo relativo (RR = 1,24) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que están tomando anticonceptivos orales (AO), usando principalmente anticonceptivos de estrógeno y progestágeno. Este aumento del riesgo desaparece gradualmente en los 10 años siguientes a la suspensión de los anticonceptivos orales combinados (AOC). Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el aumento de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias, que toman AOC en el momento actual o que los han tomado recientemente, es pequeño en relación con el riesgo total de cáncer de mama. El riesgo de padecer cáncer de mama entre las usuarias de anticonceptivos con progestágeno solo es posiblemente de similar magnitud al asociado a anticonceptivos orales combinados. Sin embargo, para los anticonceptivos con progestágeno solo la evidencia está basada en poblaciones mucho menores de usuarias y, por lo tanto, menos concluyente que la basada en usuarias de AOC. Estos estudios no aportan evidencias sobre las causas. El patrón observado de aumento del riesgo puede deberse a que el diagnóstico de cáncer de mama es más precoz en usuarias de AO, a los efectos biológicos de los AO o a una combinación de ambos factores. Los cánceres de mama diagnosticados en mujeres que han utilizado un AO en alguna ocasión suelen estar menos avanzados, desde el punto de vista clínico, que los diagnosticados en quienes nunca los han tomado.

Tumores

En raros casos, se han notificado tumores hepáticos benignos, y aún más raramente malignos, en usuarias de sustancias hormonales. En casos aislados, estos tumores han dado lugar a hemorragias intraabdominales con riesgo vital. Debe considerarse la posibilidad de que exista un tumor hepático en el diagnóstico diferencial de mujeres que toman AOC y que presentan dolor intenso en abdomen superior, aumento de tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal.

Embarazo ectópico

La protección frente al embarazo ectópico con los anticonceptivos con progestágeno solo tradicionales no es tan alta como con los anticonceptivos orales combinados, lo que ha sido asociado a la presencia de ovulaciones más frecuentes durante la utilización de anticonceptivos con progestágeno solo. A pesar del hecho que Slinda inhibe la ovulación de forma continua, debe tenerse en cuenta la posibilidad de un embarazo ectópico al realizar el diagnóstico diferencial si la mujer presenta amenorrea o dolor abdominal.

Función hepática

Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden requerir la suspensión del uso de Slinda hasta que los marcadores de la función hepática retornen a valores normales.



Si esto ocurre, la paciente debe remitirse a un especialista para que sea examinada y aconsejada.

Diabetes

Aunque los progestágenos pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no existe evidencia de que sea necesario alterar el régimen terapéutico en diabéticas que usan anticonceptivos con progestágeno solo, como Slinda. En cualquier caso, las mujeres diabéticas deben ser vigiladas cuidadosamente, en especial durante los primeros meses de uso.

Otras afecciones

Si se desarrolla una hipertensión mantenida durante la administración de Slinda, o si un aumento significativo en la presión arterial no responde adecuadamente al tratamiento antihipertensivo, debe considerarse la interrupción del tratamiento con Slinda.

Como no puede excluirse un efecto biológico de los progestágenos sobre el cáncer hepático, debería realizarse una evaluación beneficio/riesgo individual en las mujeres con cáncer hepático si Slinda se considera para la anticoncepción oral en estas mujeres.

Como con cualquier otro anticonceptivo hormonal, ocasionalmente se puede producir cloasma, especialmente en las mujeres con antecedentes de cloasma durante el embarazo. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras estén tomando Slinda.

Se ha informado que las siguientes afecciones pueden aparecer o empeorar tanto durante el embarazo como durante el uso de esteroides sexuales, pero la evidencia de su asociación con el uso de progestágenos no es concluyente: ictericia y/o prurito relacionados con colestasis, cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico urémico, corea de Sydenham, herpes gravídico, pérdida de la audición relacionada con la otosclerosis y angioedema hereditario.

Los comprimidos activos de color blanco contienen 17,50 mg de lactosa anhidra por comprimido y los comprimidos de placebo verdes, 55,50 mg de lactosa monohidrato. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Exploración/consulta médica

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con Slinda, se debe realizar una anamnesis completa (incluidos los antecedentes familiares) y descartarse un posible embarazo. Se debe medir la presión arterial y realizar una exploración física, guiada por las contraindicaciones y las y por las advertencias

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



También se debe indicar a la mujer que lea cuidadosamente el prospecto y siga las instrucciones allí descritas. La frecuencia y la naturaleza de las exploraciones deben basarse en las directrices clínicas establecidas y se adaptarán a cada mujer en particular.

Debe advertirse a las mujeres que los anticonceptivos orales no protegen frente a la infección por VIH (SIDA) ni frente a otras enfermedades de transmisión sexual.

Cambios en el patrón de la hemorragia menstrual

Durante el uso de Slinda, pueden producirse trastornos de sangrado. Si la hemorragia es muy frecuente e irregular, se debe considerar otro método anticonceptivo. Si los síntomas persisten, debe descartarse una causa orgánica.

El manejo de la amenorrea durante el tratamiento depende de si los comprimidos se tomaron de acuerdo con las instrucciones y puede incluir una prueba de embarazo.

El tratamiento debe suspenderse si se produce un embarazo.

Disminución de la eficacia

La eficacia de los anticonceptivos con progestágeno solo puede disminuir, p. ej., en el caso de olvido en la toma de los comprimidos, trastornos gastrointestinales o uso de medicación concomitante.

Reacciones adversas:

En la siguiente tabla se listan las reacciones adversas que se han comunicado en ensayos clínicos con Slinda.

Todas las reacciones adversas están ordenadas según el sistema de clasificación por órganos y frecuencia; 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 ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
<i>Infecciones e infestaciones</i>		Infección micótica vulvovaginal	Herpes labial	

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órganos (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>			Anemia ferropénica	
<i>Trastornos endocrinos</i>		Trastorno de la función tiroidea Aumento de la hormona estimulante del tiroides en la sangre		
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Aumento de peso	Cambios en el apetito	Reducción del nivel de triglicéridos en sangre	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Cefalea	Mareos Vértigo Hyperestesia Migraña	Parosmia	
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Alteraciones emocionales y del estado de ánimo Trastornos del deseo sexual	Síntomas de ansiedad Depresión	Anorgasmia Perturbación en la atención Hiperactividad psicomotora	
<i>Trastornos oculares</i>			Intolerancia a las lentes de contacto	

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órganos (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos cardíacos</i>			Taquicardia	
<i>Trastornos vasculares</i>		Sofocos	Fluctuación de la tensión arterial Epistaxis	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		Dolor abdominal Náuseas Vómitos	Estreñimiento	
<i>Trastornos hepatobiliares</i>		Elevación de las transaminasas Aumento de la bilirrubina	Adenoma hepático Dolor hepático	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Acné	Alopecia Hiperhidrosis Erupción Seborrea Trastorno	Dermatitis alérgica Eccema Hirsutismo Prurito	
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		Dolor en las extremidades		
<i>Trastornos renales y urinarios</i>			Poliuria	

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órganos (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	Dolor mamario Alteraciones de la hemorragia uterina Hemorragia vaginal	Amenorrea Neoplasia benigna de mama Dismenorrea Menstruación irregular Quiste mamario Sequedad vulvovaginal		Leiomiomas uterinos
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>		Condiciones asténicas Edema periférico	Sensación anómala	
<i>Exploraciones complementarias</i>		Aumento de la creatinina fosfoquinasa en sangre Aumento de la gamma-glutamilo transferasa	Aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre	

Interacciones:

Las interacciones entre los anticonceptivos hormonales y otros medicamentos pueden producir un sangrado por disrupción y/o fallo del anticonceptivo. Las siguientes interacciones se han citado en la literatura (principalmente con anticonceptivos combinados, pero ocasionalmente también con anticonceptivos sólo con progestágeno).

Efectos de otros medicamentos sobre Slinda

Al igual que con otros anticonceptivos hormonales, pueden producirse interacciones entre Slinda y otros medicamentos inductores de las enzimas microsomales, lo que puede provocar un aumento en el aclaramiento de las hormonas sexuales. Los medicamentos inductores de



las enzimas microsomales son las hidantoínas (p. ej., fenitoína), barbitúricos (p. ej., fenobarbital), primidona, carbamazepina, rifampicina, bosentán y medicación para el VIH (por ejemplo, ritonavir, nevirapina, nelfinavir) y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, rifabutina, felbamato, griseofulvina y productos que contengan Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*). Si se produce dicha interacción, la inducción enzimática máxima generalmente no se detecta durante 2-3 semanas, pero puede continuar durante al menos 4 semanas después de la suspensión del tratamiento.

Las mujeres tratadas con cualquiera de estos medicamentos deben utilizar temporalmente un método de barrera u otro método anticonceptivo además de Slinda. El método de barrera debe utilizarse durante todo el tiempo de administración concomitante de los medicamentos y durante los 28 días siguientes a su suspensión. En mujeres sometidas a tratamiento de larga duración con principios activos inductores de las enzimas hepáticas, se recomienda usar otro método fiable de anticoncepción, no hormonal.

Los principales metabolitos de la drospirenona, el principio activo de Slinda, en plasma humano se generan con una escasa participación del sistema del citocromo P450. Por lo tanto, es poco probable que los inductores e inhibidores de esta enzima influyan en el metabolismo de la drospirenona.

Efectos de Slinda sobre otros medicamentos

Los anticonceptivos hormonales, como Slinda, pueden influir en el metabolismo de otros principios activos. En consecuencia, los niveles plasmáticos o tisulares pueden aumentar (p. ej. ciclosporina) o disminuir (p. ej. lamotrigina).

Basándose en estudios *in vitro* y en estudios de interacción *in vivo*, realizados en voluntarias que empleaban omeprazol, simvastatina y midazolam como sustrato marcador, se establece que es poco probable que se produzca una interacción de drospirenona con el metabolismo de otros principios activos.

Otras formas de interacción

En pacientes sin insuficiencia renal, el uso concomitante de drospirenona e inhibidores de la ECA o AINEs no mostró un efecto significativo sobre los niveles séricos de potasio en datos publicados. No ha sido estudiado el uso concomitante de Slinda con antagonistas de la aldosterona o diuréticos ahorradores de potasio. En este caso, debe monitorizarse el potasio sérico durante el primer ciclo de tratamiento.

Al igual que con otros anticonceptivos hormonales, durante el tratamiento con carbón activado, la absorción de Slinda puede reducirse y en consecuencia también la eficacia anticonceptiva. En estas circunstancias, pueden aplicarse las recomendaciones para los casos de olvido de la toma de algún comprimido.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pruebas de laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede afectar a los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, como los parámetros bioquímicos de función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), p. ej. la globulina transportadora de corticosteroides y las fracciones de lípidos/lipoproteínas, los parámetros del metabolismo de los hidratos de carbono y los parámetros de la coagulación y la fibrinólisis.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Cómo tomar Slinda

Se debe tomar un comprimido diariamente durante 28 días consecutivos: un comprimido blanco activo diariamente durante los primeros 24 días y un comprimido verde inactivo diariamente durante los 4 días siguientes. Los comprimidos deben tomarse todos los días aproximadamente a la misma hora de forma que el intervalo entre dos comprimidos sea siempre de 24 horas. Los comprimidos deben tomarse en el orden que se indica en el blíster. Se proporcionan pegatinas marcadas con los 7 días de la semana. La mujer debe elegir la pegatina que comienza con el día en que empieza a tomar los comprimidos y pegarla en el blíster.

El primer comprimido del tratamiento se tomará el primer día de la menstruación. La toma de comprimidos es continua. Debe iniciarse el siguiente envase inmediatamente después de terminar el envase anterior, sin una interrupción en la toma diaria de comprimidos.

Cómo se debe empezar a tomar Slinda

Si no se ha usado ningún anticonceptivo hormonal anteriormente (en el mes anterior)

Los comprimidos se empezarán a tomar el día 1 del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de la hemorragia menstrual). Si lo hace de esta manera, no se requieren medidas anticonceptivas adicionales.

Tras un aborto en el primer trimestre

Después de un aborto en el primer trimestre se recomienda empezar a tomar Slinda inmediatamente. En tal caso, no es necesario que tome medidas anticonceptivas adicionales.

Tras el parto o un aborto en el segundo trimestre



El tratamiento anticonceptivo con Slinda después del parto puede iniciarse antes de que vuelvan las menstruaciones. Si han transcurrido más de 21 días, debe descartarse el embarazo y se debe usar un método anticonceptivo adicional durante la primera semana.

Para sustituir a un anticonceptivo hormonal combinado (anticonceptivo oral combinado (AOC), anillo vaginal o parche transdérmico)

La mujer debe empezar a tomar Slinda preferiblemente el día después de tomar el último comprimido activo (el último comprimido que contiene principios activos) de su AOC previo o el día de la extracción de su anillo vaginal o parche transdérmico. En estos casos, no es necesario usar un método anticonceptivo adicional.

La mujer también podría empezar a tomar Slinda a más tardar al día siguiente del periodo habitual sin comprimidos, sin parche, sin anillo o de comprimidos de placebo del anticonceptivo hormonal combinado anterior, pero durante los primeros 7 días de toma de los comprimidos se recomienda utilizar un método de barrera adicional.

Para sustituir a un método basado exclusivamente en progestágenos (píldora de progestágenos solos, inyección, implante) o a un sistema intrauterino liberador de progestágenos (SIU)

La mujer puede sustituir la píldora de progestágenos solos por Slinda cualquier día y debe comenzar a tomar Slinda el día siguiente. Si se trata de un implante o un SIU, la mujer puede empezar a tomar Slinda el mismo día de su retirada. Si se trata de un inyectable, el día que corresponda la siguiente inyección.

Procedimiento a seguir si se olvida la toma de algún comprimido

Si la mujer se retrasa menos de 24 horas en la toma de algún comprimido, la protección anticonceptiva no se ve reducida. La mujer debe tomar el comprimido tan pronto como se acuerde y debe tomar los comprimidos siguientes a la hora habitual.

Si se retrasa más de 24 horas en la toma de algún comprimido, la protección anticonceptiva puede verse reducida. La pauta a seguir en caso de olvido de comprimidos se rige por estas dos normas básicas:

- Nunca se debe suspender la toma de comprimidos durante más de 7 días.
- Se requiere tomar los comprimidos de forma ininterrumpida durante 7 días para conseguir una supresión adecuada del eje hipotálamo-hipófisis-ovario.

En consecuencia, en la práctica diaria se puede aconsejar lo siguiente:

- Semana 1



La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente seguirá tomando los comprimidos siguientes a su hora habitual. Además, durante los 7 días siguientes debe utilizar un método de barrera, como un preservativo. Si la mujer ha mantenido relaciones sexuales en los 7 días previos al olvido del comprimido, se debe considerar la posibilidad de un embarazo. Cuantos más comprimidos hayan sido olvidados y cuanto más cerca estén del intervalo usual de toma de comprimidos de placebo, mayor es el riesgo de embarazo.

- Semana 2

La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente seguirá tomando los comprimidos siguientes a su hora habitual. Siempre que en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado la mujer haya tomado los comprimidos correctamente, no es necesario utilizar medidas anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si ha olvidado tomar más de un comprimido, se le debe aconsejar que tome precauciones anticonceptivas adicionales durante los 7 días siguientes.

- Semana 3

El riesgo de reducción de la fiabilidad anticonceptiva es inminente debido a la cercanía del intervalo de 4 días sin toma de comprimidos. No obstante, ajustando el calendario de toma de comprimidos aún se puede prevenir la reducción de la protección anticonceptiva. Por consiguiente, si sigue una de las dos opciones siguientes, no necesitará adoptar precauciones anticonceptivas adicionales, siempre que en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado la mujer haya tomado todos los comprimidos correctamente. Si este no es el caso, se debe aconsejar a la mujer que siga la primera de estas dos opciones, y que además tome precauciones anticonceptivas adicionales durante los 7 días siguientes.

1. La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente seguirá tomando los comprimidos siguientes a su hora habitual. El siguiente envase debe iniciarse tan pronto como se termine el envase actual, es decir, no debe dejarse ningún día sin tomar los comprimidos entre los envases. Probablemente no haya una hemorragia por privación hasta el final del segundo envase, pero puede presentarse manchado o hemorragia intermenstrual en los días de toma de comprimidos.
2. También se puede parar la toma de los comprimidos del envase actual. Entonces la mujer debe estar durante un intervalo de 4 días como máximo sin tomar comprimidos, incluidos los días en que olvidó el/los comprimidos, y posteriormente continuar con el siguiente envase.

Acta No. 24 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

Si la mujer olvida tomar varios comprimidos y posteriormente no presenta hemorragia por privación en el primer intervalo normal sin toma de comprimidos, se debe considerar la posibilidad de embarazo.

Consejos en caso de trastornos gastrointestinales

En caso de alteraciones gastrointestinales graves (por ejemplo, vómitos o diarrea), la absorción puede no ser completa, y se deben tomar medidas anticonceptivas adicionales.

Si se producen vómitos en las 3-4 horas siguientes a la toma del comprimido, se debe tomar un nuevo comprimido (sustitutivo) lo antes posible. El nuevo comprimido se debe tomar, si es posible, no más de 12 horas después de la hora habitual en que se toman los comprimidos. Si han transcurrido más de 12 horas, se deberán seguir los consejos referentes al olvido de la toma de comprimidos, "Procedimiento a seguir si se olvida la toma de algún comprimido". Si la usuaria no desea cambiar su esquema normal de toma de comprimidos, debe tomar el/los comprimido/s adicionales necesarios de otro envase.

La seguridad y eficacia de Slinda en mujeres adolescentes (desde la menarquia hasta los 18 años) no ha sido aún establecida.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición a la Resolución No. 2018049916 emitida mediante Acta No. 29 de 2018, numeral 3.1.6.5, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto allegado mediante radicado 20181150090
- Información para prescribir allegada mediante radicado 20181150090

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por el interesado allego alcance mediante radicado número 20191099005 del 27/05/2019

3.1.6.3. XOLYXA®

Expediente : 20158383
Radicado : 20191024369
Fecha : 12/02/2019
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S

Composición:

Acta No. 24 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

Cada tableta recubierta contiene 400mg de Bosutinib Monohidrato

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.

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,

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 cardiaca 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 pretratamiento, 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 pretratamiento 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.

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 descontinúa el bosutinib. Se ha reportado retención de fluidos que puede manifestarse como efusiones pleurales o ericárdicas, edema pulmonar o periférico

Interacciones:

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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, 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 x LSN y entonces se reanuda a una dosis de 400 mg una vez al día. Se deberá discontinuar 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 x LSN y fosfatasa alcalina inferior a 2 x 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; 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 $50.000 \times 10^6/L$.



La salud
es de todos

Minsalud

- 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 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

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.

3.1.6.4. LAFAXIN®

Expediente : 20112109
Radicado : 2016095801 / 2016169260 / 2017077291/ 20191010769
Fecha : 23/01/2019
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Tabletas de liberación prolongada

Tabletas de liberación prolongada que contienen Venlafaxina clorhidrato equivalente a venlafaxina 225 mg.

Tabletas de liberación prolongada que contienen Venlafaxina clorhidrato equivalente a venlafaxina 150 mg.

Tabletas de liberación prolongada que contienen Venlafaxina clorhidrato equivalente a venlafaxina 75 mg.

Tabletas de liberación prolongada que contienen Venlafaxina clorhidrato equivalente a venlafaxina 37.5 mg.

Forma farmacéutica: Tabletas de liberación prolongada

Indicaciones:

Acta No. 24 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

Lafaxin® está indicado para el tratamiento de la depresión asociada con ansiedad. Para la prevención y recaída y para la recurrencia de la depresión. Tratamiento de la ansiedad generalizada, incluyendo el tratamiento a largo plazo. Tratamiento del trastorno de pánico, incluyendo el tratamiento a largo plazo.

Contraindicaciones:

Lafaxin® está contraindicado en:

Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, lactancia y menores de 18 años. Tratamiento concomitante con inhibidores de la MAO. Hipertensión persistente o no controlada. Debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, los cuales requieren ajustes en la dosificación. Después de administrar el medicamento durante varios días, su supresión requiere un descenso gradual de la medicación. No administrar antes de 14 días después de haber suspendido los inhibidores de la MAO, ni administrar inhibidores MAO antes de 7 días de haber suspendido la venlafaxina. Debe establecerse un monitoreo periódico de la presión arterial.

Precauciones y Advertencias:

Suicidio / pensamientos suicidas o empeoramiento clínico:

La depresión se asocia con un mayor riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se produzca una remisión significativa. Dado que la mejoría puede no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados hasta que se produzca dicha mejoría. La experiencia clínica indica que el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras etapas de la recuperación.

Otras enfermedades psiquiátricas para las que se prescribe venlafaxina también pueden estar asociados con un mayor riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estas condiciones pueden ser comórbidas con un trastorno depresivo mayor. Las mismas precauciones observadas en el tratamiento de pacientes con trastorno depresivo mayor debe ser observado, por tanto, al tratar a pacientes con otros trastornos psiquiátricos.

Los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio, o aquellos que presentan un grado significativo de ideación suicida antes de comenzar el tratamiento, son conocidos por tener un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y deben recibir una monitorización cuidadosa durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de fármacos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un aumento del riesgo de comportamiento suicida con antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años de edad.

Seguimiento a los pacientes y, en particular aquellos con alto riesgo, debe acompañar a la terapia con medicamentos, especialmente al inicio del tratamiento y tras cambio de dosis. Los

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes (y cuidadores de los pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento, comportamiento o pensamientos suicidas clínica y cambios inusuales en el comportamiento y buscar consejo médico inmediatamente si se presentan estos síntomas.

Población pediátrica: La venlafaxina no debe utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. Los comportamientos suicidas (intentos de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de confrontación e irritación) se observaron con mayor frecuencia en ensayos clínicos con niños y adolescentes tratados con antidepresivos en comparación con los tratados con placebo. Si, sobre la base de la necesidad clínica, una decisión de tratar se adoptase no obstante, el paciente debe ser monitoreado cuidadosamente la aparición de síntomas de suicidio. Además, los datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes en relación con el crecimiento, la maduración y el desarrollo cognitivo y conductual.

Síndrome de serotonina:

Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, el síndrome de la serotonina, una condición potencialmente peligrosa para vida, puede ocurrir con el tratamiento con venlafaxina, particularmente con el uso concomitante de otros agentes que pueden afectar el sistema de neurotransmisión serotoninérgica (incluyendo triptanos, ISRS, IRSN, litio, sibutramina, St. hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*], fentanil y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, petidina, metadona y pentazocina), con agentes medicinales que afectan al metabolismo de la serotonina (tales como inhibidores de la MAO por ejemplo, azul de metileno), con precursores de serotonina (tales como suplementos de triptófano) o con antipsicóticos u otros antagonistas de la dopamina.

Síntomas del síndrome de la serotonina pueden incluir cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autónoma (por ejemplo, taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia), aberraciones neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, falta de coordinación) y / o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea).

El síndrome de serotonina en su forma más severa, puede parecerse a NMS, que incluye hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápida de los signos vitales y cambios del estado mental.

Si el tratamiento concomitante con venlafaxina y otros agentes que pueden afectar a los sistemas de neurotransmisores serotoninérgicos y / o dopaminérgicos se justifica clínicamente, se recomienda la observación cuidadosa del paciente, especialmente al inicio del tratamiento y aumenta la dosis.

No se recomienda el uso concomitante de venlafaxina con precursores de serotonina (como los suplementos de triptófano).

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Glaucoma de ángulo estrecho:

Midriasis puede ocurrir en asociación con venlafaxina. Se recomienda que los pacientes con presión intraocular elevada o pacientes con riesgo de glaucoma agudo de ángulo estrecho (glaucoma de ángulo cerrado) ser estrechamente monitorizados.

Presión sanguínea:

Incrementos relacionados con la dosis en la presión arterial se han notificado con frecuencia con venlafaxina. En algunos casos, gravemente presión arterial elevada que requiere tratamiento inmediato ha sido reportado en la experiencia post-comercialización. Todos los pacientes deben ser examinados cuidadosamente para la hipertensión arterial y la hipertensión preexistente deben ser controlados antes de iniciación del tratamiento. La presión arterial debe ser revisado periódicamente, tras el inicio del tratamiento y después de aumentar la dosis. Se debe tener precaución en pacientes cuyas condiciones subyacentes puedan verse comprometidas por aumentos en la presión arterial, por ejemplo, aquellos con deterioro de la función cardíaca.

Ritmo cardíaco:

El aumento de la frecuencia cardíaca puede ocurrir, en particular con dosis más altas. Se debe tener precaución en pacientes cuyas condiciones subyacentes puedan verse comprometidas por aumentos en la frecuencia cardíaca.

Enfermedad cardíaca y el riesgo de arritmia:

La venlafaxina no ha sido evaluada en pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o cardiopatía inestable. Por lo tanto, debe utilizarse con precaución en estos pacientes.

En la experiencia post-comercialización, se han notificado casos de prolongación del intervalo QTc, torsade de pointes (TdP), taquicardia ventricular y arritmias cardíacas fatales con el uso de venlafaxina, especialmente en caso de sobredosis o en pacientes con otros factores de riesgo de prolongación del intervalo QTc / TdP. El balance de riesgos y beneficios debe ser considerado antes de prescribir venlafaxina a pacientes con alto riesgo de arritmia cardíaca grave o prolongación de convulsiones QTc

Las convulsiones pueden ocurrir con el tratamiento con venlafaxina. Al igual que con todos los antidepresivos, venlafaxina debe introducirse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones, y los pacientes afectados debe vigilarse estrechamente. El tratamiento se debe interrumpir en cualquier paciente que desarrolle convulsiones.

Hiponatremia:

Los casos de hiponatremia y / o síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) pueden ocurrir con venlafaxina. Esta mayor frecuencia se ha reportado en pacientes con depleción de volumen o deshidratados. Los pacientes ancianos, pacientes que toman

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



diuréticos, y los pacientes que de otro modo son agotados-volumen pueden estar en mayor riesgo para este evento.

Sangrado anormal:

Los medicamentos que inhiben la recaptación de serotonina pueden conducir a la reducción de la función plaquetaria. Eventos relacionados con ISRS y IRSN uso sangrado ha situado entre los equimosis, hematomas, epistaxis, petequias y hemorragias gastrointestinales y hasta mortales. El riesgo de hemorragia puede aumentar en los pacientes que toman venlafaxina. Al igual que con otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, venlafaxina debe utilizarse con precaución en pacientes con predisposición a la hemorragia, incluidos los pacientes tratados con anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios.

Colesterol sérico:

Los aumentos clínicamente relevantes en el colesterol sérico se registraron en el 5,3% de los pacientes tratados con venlafaxina y el 0,0% de los pacientes tratados con placebo durante al menos 3 meses en los ensayos clínicos controlados con placebo. La medición de los niveles de colesterol en suero se debe considerar durante el tratamiento a largo plazo.

Administración conjunta con agentes para la pérdida de peso

La seguridad y la eficacia de la terapia con venlafaxina en combinación con agentes de pérdida de peso, incluyendo fentermina, no se han establecido. No se recomienda la co-administración de venlafaxina y agentes de pérdida de peso. La venlafaxina no está indicado para la pérdida de peso solo o en combinación con otros productos.

Manía / hipomanía:

Manía / hipomanía se puede producir en una pequeña proporción de pacientes con trastornos del estado de ánimo que han recibido antidepresivos, incluyendo venlafaxina. Al igual que con otros antidepresivos, venlafaxina debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes personales o familiares de trastorno bipolar.

Agresión:

La agresión puede ocurrir en un pequeño número de pacientes que han recibido antidepresivos, incluyendo venlafaxina. Esto ha sido reportado en virtud de iniciación, los cambios de dosis y la interrupción del tratamiento.

Al igual que con otros antidepresivos, venlafaxina debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de agresión.

Interrupción del tratamiento:

Los síntomas de abstinencia cuando se interrumpe el tratamiento, son frecuentes, especialmente cuando se interrumpe de forma brusca. En los ensayos clínicos, los eventos adversos observados al interrumpir el tratamiento (se estrecha y post-Reducción) ocurrieron



en aproximadamente el 31% de los pacientes tratados con venlafaxina y el 17% de los pacientes que tomaron placebo.

El riesgo de síntomas de retirada puede depender de varios factores, incluyendo la duración y la dosis del tratamiento y la tasa de reducción de la dosis. Mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas y / o vómitos, temblores y dolor de cabeza son las reacciones notificadas con más frecuencia. Generalmente, estos síntomas son leves a moderados; sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves en intensidad. Por lo general ocurren dentro de los primeros días de interrupción del tratamiento, pero ha habido informes muy raros de estos síntomas en pacientes que han perdido inadvertidamente una dosis. Generalmente, estos síntomas son autolimitados y normalmente se resuelven en 2 semanas, aunque en algunos individuos pueden prolongarse (2-3 meses o más). Por lo tanto, se aconseja que la venlafaxina se disminuya gradualmente cuando se interrumpe el tratamiento durante un período de varias semanas o meses, de acuerdo con las necesidades del paciente.

Acatisia / inquietud psicomotora:

El uso de venlafaxina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o preocupante, y la necesidad de movimiento, a menudo acompañada por la incapacidad para sentarse o permanecer de pie. Esto es más probable que ocurra dentro de las primeras semanas de tratamiento. En los pacientes que desarrollan estos síntomas, el aumento de la dosis puede ser perjudicial.

Boca seca:

La boca seca se informó en el 10% de los pacientes tratados con venlafaxina. Esto puede aumentar el riesgo de caries, y los pacientes deben ser advertidos sobre la importancia de la higiene dental.

Diabetes:

En los pacientes con diabetes, el tratamiento con un ISRS o venlafaxina puede alterar el control glucémico. pueden necesitar ser ajustada de insulina y / o la dosis antidiabética oral.

Interacciones de prueba de laboratorio-drogas:

Pruebas de detección de inmunoensayo orina positivos falsos de la fenciclidina (PCP) y las anfetaminas han sido reportados en pacientes que toman venlafaxina. Esto es debido a la falta de especificidad de las pruebas de detección. Pueden esperarse resultados falsos positivos durante varios días después de la discontinuación de la terapia con venlafaxina. Pruebas de confirmación, como la cromatografía de gases / espectrometría de masas, distinguirán venlafaxina de PCP y las anfetaminas.

Potencial de obstrucción gastrointestinal

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debido a que el comprimido de liberación prolongada Venlafaxina AGP es indeformable y no cambia de forma perceptiblemente en el tracto gastrointestinal (GI), no debería normalmente ser administrado a pacientes con GI severa pre-existentes estrechamiento pacientes (patológicas o iatrogénicas) o en con disfagia o dificultad significativa para tragar los comprimidos. Se han notificado casos raros de síntomas obstructivos en pacientes con estenosis conocida, asociados con la ingestión de fármacos en formulaciones de liberación prolongada no deformables.

Debido al diseño de liberación prolongada del comprimido, Venlafaxina AGP comprimidos de liberación prolongada sólo deben usarse en pacientes que puedan tragar el comprimido entero

Venlafaxina AGP comprimidos de liberación prolongada contienen lactosa.

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa o malabsorción de glucosa o galactosa LAPP no deben tomar este medicamento.

Reacciones Adversas:

Lafaxin® Las reacciones adversas que más comúnmente (> 1/10) se reportaron en los ensayos clínicos fueron: náuseas, sequedad de boca, dolor de cabeza y sudoración (incluyendo sudores nocturnos).

Las reacciones adversas se enumeran a continuación según la clasificación de órganos y frecuencia.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥1 / 10), frecuentes (≥1 / 100 a < 1/10), poco frecuentes (≥1 / 1.000 a < 1/100), raras (≥1 / 10.000 a < 1 / 1,000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

	Muy frecuente	Frecuente	Poco Frecuente	Raro	Frecuencia no conocida
Sistema corporal					
sangre y sistema linfático					Trombocitopenia , enfermedad de la sangre , incluyendo agranulocitosis , anemia aplásica, neutropenia, pancitopenia
Trastornos del					Reacción anafiláctica

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema corporal	Muy frecuente	Frecuente	Poco Frecuente	Raro	Frecuencia no conocida
sistema inmunológico					
Desórdenes endocrinos					Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH)
Trastornos metabólicos y nutricionales		Disminución del apetito			Hiponatremia
Desórdenes siquiátricos		estado de confusión, despersonalización, anorgasmia, disminución de la libido, nerviosismo, insomnio, sueños anormales	Alucinación, desrealización, agitación, orgasmo anormal (hembra), apatía, hipomanía, bruxismo		idea suicida y comportamiento suicida*, delirio, Agresión**
Desórdenes del sistema nervioso	Mareos, dolor de cabeza***	Somnolencia, temblores, parestesia, hipertonía	Acatasia / Inquietud psicomotora, Síncope, mioclonos, Coordinación, trastorno anormal Equilibrio, disgeusia	Convulsión	Síndrome neuroléptico maligno (SNM), síndrome serotoninérgico, trastornos extrapiramidales, incluyendo distonía y discinesia, discinesia tardía
Enfermedad visual		Deficiencia			glaucoma de

Acta No. 24 de 2019 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema corporal	Muy frecuente	Frecuente	Poco Frecuente	Raro	Frecuencia no conocida
		visual , incluyendo visión borrosa , midriasis , trastornos de la acomodación			ángulo cerrado
Trastornos del oído y del laberinto		Tinitus			Vértigo
Enfermedad cardiaca		Palpitaciones	Taquicardia		Fibrilación ventricular , taquicardia ventricular (incluyendo torsade de pointes)
Enfermedad vascular		Hipertensión, vasodilatación (en su mayoría de color)	Hipotensión ortostática		Hipotensión , sangrado (sangrado de las mucosas)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Bostezo	Disnea		eosinofilia pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Nausea, boca seca	Vómito, Diarrea, costipación	Hemorragia gastrointestinal		Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares					Hepatitis, funión anormal en test de hígado
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Hiperhidrosis incluyendo sudor		Angioedema , reacción de fotosensibilidad ,		síndrome de Stevens - Johnson , eritema

Acta No. 24 de 2019 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema corporal	Muy frecuente	Frecuente	Poco Frecuente	Raro	Frecuencia no conocida
	nocturno		equimosis , erupción cutánea, alopecia		multiforme , necrólisis epidérmica tóxica , prurito, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Disuria (principalmente dificultad para orinar), Polaquiuria	Retención urinaria	Incontinencia urinaria	
Aparato reproductor y trastornos mamarios		trastornos menstruales asociados con el aumento de la hemorragia o sangrado irregular (por ejemplo, la menorragia , metrorragia) , trastornos de la eyaculación , disfunción eréctil			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Astenia, fatiga , escalofríos			
En investigación		Incremento de Colesterol en sangre	Aumento o disminución de peso		Electrocardiograma QT prolongado , Tiempo de sangrado prolongado , prolactina en

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema corporal	Muy frecuente	Frecuente	Poco Frecuente	Raro	Frecuencia no conocida
					sangre aumentó

Interacciones:

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

- Irreversible IMAO no selectivo

La venlafaxina no debe ser utilizado en combinación con inhibidores de la MAO irreversible no selectivo. Venlafaxina no debe iniciarse durante al menos 14 días tras la interrupción del tratamiento con un IMAO irreversible no selectivo. Venlafaxina debe interrumpirse durante al menos 7 días antes de iniciar el tratamiento con un IMAO irreversible no selectivo.

- Reversible, selectivo inhibidor de la MAO-A (moclobemida)

Debido al riesgo de síndrome serotoninérgico, la combinación de venlafaxina con un IMAO reversible y selectiva, como la moclobemida, no se recomienda. Después del tratamiento con un inhibidor de la MAO reversibles, un tiempo de espera inferior a 14 días se puede utilizar antes de iniciar el tratamiento con venlafaxina. Se recomienda que la venlafaxina debe interrumpirse durante al menos 7 días antes de iniciar el tratamiento con un IMAO reversible.

- Reversible, no selectivo IMAO (linezolid)

El antibiótico linezolid es un IMAO reversible y no selectiva débil y no se debe administrar a los pacientes tratados con venlafaxina.

Reacciones adversas graves se han reportado en pacientes que habían interrumpido recientemente el tratamiento con un IMAO y empezó con venlafaxina, o han tenido recientemente el tratamiento con venlafaxina suspenderse antes de iniciar el tratamiento con un IMAO. Estas reacciones incluyeron temblor, mioclonía, sudoración, náuseas, vómitos, rubor , mareos , e hipertermia con cuadros semejantes al síndrome neuroléptico maligno, convulsiones y muerte.

El síndrome de serotonina

Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, el síndrome de la serotonina, una condición potencialmente peligrosa para la vida, puede ocurrir con el tratamiento con venlafaxina, particularmente con el uso concomitante de otros agentes que pueden afectar el sistema de neurotransmisión serotoninérgica (incluyendo triptanos, ISRS, IRSN, litio, sibutramina, St. hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]), fentanil y sus análogos, tramadol,

Acta No. 24 de 2019 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



dextrometorfano, tapentadol, petidina, metadona y pentazocina), con agentes medicinales que afectan al metabolismo de la serotonina (tales como inhibidores de la MAO por ejemplo, azul de metileno), con precursores de serotonina (tales como triptófano suplementos) o con antipsicóticos u otros antagonistas de la dopamina.

Si el tratamiento concomitante con venlafaxina y un ISRS, un SNRI o un agonista del receptor de la serotonina (triptanos) se justifica clínicamente, se recomienda la observación cuidadosa del paciente, especialmente al inicio del tratamiento y aumenta la dosis. No se recomienda el uso concomitante de venlafaxina con precursores de serotonina (como los suplementos de triptófano).

Sustancias activas sobre el SNC

El riesgo de usar venlafaxina en combinación con otras sustancias activas sobre el SNC no se ha evaluado de forma sistemática. En consecuencia, se recomienda precaución cuando se toma venlafaxina en combinación con otras sustancias activas sobre el SNC.

Etanol

La venlafaxina se ha demostrado no aumentar el deterioro de las habilidades motoras y mentales causados por etanol. Sin embargo, al igual que con todas las sustancias activas sobre el SNC, los pacientes deben ser advertidos de evitar el consumo de alcohol.

Los fármacos que prolongan el intervalo QT

El riesgo de prolongación del intervalo QTc y / o arritmias ventriculares (por ejemplo, TdP) se incrementa con el uso concomitante de otros medicamentos que prolongan el intervalo QTc. La coadministración de estos medicamentos debe evitarse.

Clases relevantes incluyen:

- Clase Ia y III antiarrítmicos (por ejemplo, quinidina, amiodarona, sotalol, dofetilida)
- Algunos antipsicóticos (por ejemplo, tioridazina)
- Algunos macrólidos (por ejemplo, eritromicina)
- Algunos antihistamínicos
- Algunos antibióticos quinolonas (por ejemplo, moxifloxacina)

La lista anterior no es exhaustiva y otros medicamentos individuales que se sabe aumentan significativamente el intervalo QT debe ser evitado.

Efecto de otros medicamentos sobre la venlafaxina

Ketoconazol (inhibidor de CYP3A4)

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Un estudio farmacocinético con ketoconazol rápidos de CYP2D6 (EM) y los metabolizadores lentos (PM) dio como resultado el valor de AUC de venlafaxina (70% y 21% en sujetos CYP2D6 PM y EM, respectivamente) y O-desmetilvenlafaxina (33% y 23% en CYP2D6 PM y EM sujetos, respectivamente) tras la administración de ketoconazol. El uso concomitante de inhibidores del CYP3A4 (por ejemplo, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, voriconazol, posaconazol, ketoconazol, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina) y venlafaxina pueden aumentar los niveles de venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina. Por lo tanto, se recomienda precaución si la terapia de un paciente incluye un inhibidor de CYP3A4 y venlafaxina de forma concomitante.

Efecto de venlafaxina sobre otros medicamentos

Litio

El síndrome serotoninérgico puede ocurrir con el uso concomitante de venlafaxina y litio.

Diazepam

La venlafaxina no tiene efectos sobre la farmacocinética y farmacodinamia de diazepam y su metabolito activo, desmetildiazepam. El diazepam no parece afectar a la farmacocinética de venlafaxina u O-desmetilvenlafaxina. No se sabe si existe una farmacocinética y / o interacción farmacodinámica con otras benzodiazepinas.

Imipramina

La venlafaxina no afectó a la farmacocinética de la imipramina y 2-OH-imipramina. Hubo un aumento dependiente de la dosis del AUC 2-OH-desipramina proporción de 2,5 a 4,5 veces cuando se administró venlafaxina 75 mg a 150 mg al día. La imipramina no afectó a la farmacocinética de venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina. La importancia clínica de esta interacción es desconocida. Se debe tener precaución con la coadministración de venlafaxina y la imipramina.

Haloperidol

Un estudio farmacocinético realizado con haloperidol mostró una reducción del 42% en el aclaramiento total oral, un aumento del 70% en el AUC, un incremento del 88% en la C_{máx}, pero no hubo cambios en la vida media para el haloperidol. Esto debe tenerse en cuenta en los pacientes tratados con haloperidol y venlafaxina de forma concomitante. La importancia clínica de esta interacción es desconocida.

Risperidona

La venlafaxina aumentó el AUC de risperidona en un 50%, pero no alteró significativamente el perfil farmacocinético de la fracción total activa (risperidona más 9-hidroxi-risperidona). La importancia clínica de esta interacción es desconocida.

Metoprolol

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración concomitante de venlafaxina y metoprolol a voluntarios sanos en un estudio de interacción farmacocinética tanto para los productos medicinales resultó en un aumento de las concentraciones plasmáticas de metoprolol en aproximadamente 30 a 40% sin alterar las concentraciones plasmáticas de su metabolito activo, α -hydroxymetoprolol. La relevancia clínica de este hallazgo en pacientes hipertensos es desconocida. Metoprolol no alteró el perfil farmacocinético de venlafaxina o de su metabolito activo, O-desmetilvenlafaxina. Se debe tener precaución con la coadministración de venlafaxina y metoprolol.

Indinavir:

Un estudio farmacocinético con indinavir ha mostrado una disminución del 28 % en el AUC y una disminución del 36% en la Cmax de indinavir . Indinavir no afectó a la farmacocinética de venlafaxina y O - desmetilvenlafaxina . La importancia clínica de esta interacción es desconocida.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada de Lafaxin® de acuerdo con la indicación a tratar es:

Posología:

Episodios depresivos mayores:

La dosis inicial recomendada de venlafaxina de liberación prolongada es de 75 mg administrados una vez al día. Los pacientes que no responden a la dosis inicial de 75 mg / día pueden beneficiarse de aumentos de dosis hasta una dosis máxima de 375 mg / día. Aumenta la dosificación pueden realizarse a intervalos de 2 semanas o más. Si está justificado clínicamente debido a la gravedad de los síntomas, aumenta la dosis pueden realizarse a intervalos más frecuentes, pero no menos de 4 días.

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, aumentos de la dosis deben hacerse sólo después de una evaluación clínica. La dosis efectiva más baja se debe mantener.

Los pacientes deben ser tratados durante un periodo suficiente de tiempo, generalmente de varios meses o más. El tratamiento debe ser reevaluado periódicamente sobre una base de caso por caso. El tratamiento a largo plazo también puede ser apropiado para la prevención de la recurrencia de episodios depresivos mayores (MDE). En la mayoría de los casos, la dosis recomendada en la prevención de la recurrencia de MDE es el mismo que el utilizado durante el episodio actual.

Medicamentos antidepresivos deben continuar durante al menos seis meses tras la remisión.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastorno de ansiedad generalizada:

La dosis inicial recomendada de venlafaxina de liberación prolongada es de 75 mg administrados una vez al día. Los pacientes que no responden a la dosis inicial de 75 mg / día pueden beneficiarse de aumentos de dosis hasta una dosis máxima de 225 mg / día. Los aumentos de la dosificación pueden realizarse a intervalos de 2 semanas o más.

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, aumentos de la dosis deben hacerse sólo después de una evaluación clínica. La dosis efectiva más baja se debe mantener.

Los pacientes deben ser tratados durante un periodo suficiente de tiempo, generalmente de varios meses o más. El tratamiento debe ser reevaluado regularmente, sobre una base de caso por caso.

Desorden de ansiedad social:

La dosis recomendada para la venlafaxina de liberación prolongada es de 75 mg administrados una vez al día. No hay evidencia de que las dosis mayores confieren ningún beneficio adicional.

Sin embargo, en pacientes individuales que no responden a la inicial 75 mg / día, aumentar hasta una dosis máxima de 225 mg / día puede ser considerado. Aumento de la dosificación pueden realizarse a intervalos de 2 semanas o más.

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, aumentos de la dosis deben hacerse sólo después de una evaluación clínica. La dosis efectiva más baja se debe mantener.

Los pacientes deben ser tratados durante un periodo suficiente de tiempo, generalmente de varios meses o más. El tratamiento debe ser reevaluado regularmente, sobre una base de caso por caso.

Trastorno de pánico:

Se recomienda que una dosis de 37,5 mg / día de venlafaxina de liberación prolongada puede utilizarse durante 7 días. La dosificación debe ser aumentada a 75 mg / día. Los pacientes que no responden a la dosis / día 75 mg puedan beneficiarse de aumentos de dosis hasta una dosis máxima de 225 mg / día. El aumento de la dosificación puede realizarse a intervalos de 2 semanas o más.

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, aumentos de la dosis deben hacerse sólo después de una evaluación clínica. La dosis efectiva más baja se debe mantener.



Los pacientes deben ser tratados durante un periodo suficiente de tiempo, generalmente de varios meses o más. El tratamiento debe ser reevaluado regularmente, sobre una base de caso por caso.

Personas de edad avanzada:

Se considera necesario ningún ajuste específico de la dosis de venlafaxina en base a la edad del paciente. Sin embargo, se debe tener precaución en el tratamiento de las personas de edad (por ejemplo, debido a la posibilidad de insuficiencia renal, la posibilidad de cambios en la sensibilidad de neurotransmisores y la afinidad que ocurre con el envejecimiento). La dosis efectiva más baja se debe utilizar siempre, y los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente cuando se requiere un aumento de la dosis.

Población pediátrica:

La venlafaxina no está recomendada para uso en niños y adolescentes.

Los estudios clínicos controlados en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor no demostraron la eficacia y no apoyan el uso de venlafaxina en estos pacientes.

No se ha establecido la eficacia y seguridad de la venlafaxina para otras indicaciones en niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, en general, se debe considerar una reducción de la dosis del 50%. Sin embargo, debido a la variabilidad interindividual en el aclaramiento, individualización de la dosificación puede ser deseable.

Existen datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática grave. Se recomienda precaución, y una reducción de la dosis en más del 50% debe ser considerado. El beneficio potencial debe sopesarse frente a los riesgos en el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática grave.

Uso en pacientes con insuficiencia renal:

Aunque es necesario que los pacientes con la tasa de filtración glomerular (TFG) entre 30-70 ml / minuto sin cambio en la dosis, se recomienda precaución. Para los pacientes que requieren hemodiálisis y en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml / min), la dosis debe reducirse en un 50%. Debido a la variabilidad interindividual en el aclaramiento en estos pacientes, individualización de la dosificación puede ser deseable.

Síntomas de abstinencia al interrumpir el tratamiento con venlafaxina:

La interrupción brusca debe ser evitada. Cuando se interrumpe el tratamiento con venlafaxina, la dosis debe ser reducida gradualmente durante un período de por lo menos una o dos semanas con el fin de reducir el riesgo de reacciones de retirada. Si los síntomas intolerables tras una disminución de la dosis o la interrupción del tratamiento, restablecer la dosis prescrita

Acta No. 24 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

previamente puede ser considerado. Posteriormente, el médico puede continuar disminuyendo la dosis, pero a un ritmo más gradual.

Forma de administración:

Para uso oral.

Se recomienda que los comprimidos de venlafaxina de liberación prolongada tomarse con comida, aproximadamente a la misma hora cada día. Los comprimidos deben tragarse enteros con líquido y no se dividen, aplastados, se mastican o se disuelven.

Los pacientes tratados con comprimidos de venlafaxina de liberación inmediata pueden cambiar a venlafaxina comprimidos de liberación prolongada en una dosis diaria equivalente más cercano. Por ejemplo, comprimidos de venlafaxina de liberación inmediata de 37,5 mg dos veces al día pueden cambiar a venlafaxina comprimidos de liberación prolongada de 75 mg una vez al día. Los ajustes de dosis individuales pueden ser necesarios.

El comprimido de liberación prolongada no se deformará durante toda la digestión liberando el ingrediente activo y se elimina intacto en las heces.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2018020925 emitido mediante Acta No. 08 de 2018, numeral 3.1.6.1 con el fin de:

- Aprobar el trámite solicitado teniendo en cuenta que la demora en la presentación de los documentos se trató únicamente de la dificultad de conseguirlos dado que aunque los productos están aprobados por otras autoridades regulatorias, los requisitos no son los mismos que se tienen en Colombia. Sin embargo, con la información que se presenta se completan y cumplen los requerimientos.

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.

3.1.7 ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

3.1.7.1. LEVETIRACETAM 1000 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20058621
Radicado : 20181062620 / 20181260766 / 20181266219 / 20191084434
Fecha : 07/05/2019

Acta No. 24 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

Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A
Fabricante : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene 1000 mg de Levetiracetam

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada como respuesta al requerimiento del Acta No. 07 de 2019, numeral 3.1.7.17, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar:

- El estudio de bioequivalencia in vivo del producto de Levetiracetam 1000mg tableta, fabricado por Laboratorio Sanofi Aventis con domicilio en Cali frente al producto Keppra (Levetiracetam) tableta de 1000mg de laboratorio UCB pharma S.A.
- Los perfiles de disolución del producto Levotiracetam tabletas 500mg, frente al biolote Levetiracetam 1000mg tableta, fabricado por Laboratorio Sanofi Aventis con domicilio en Cali

**3.1.7.2. GLIMEPIRIDA 1 MG TABLETA
GLIMEPIRIDA 2 MG TABLETA
GLIMEPIRIDA 4 MG TABLETA**

Expediente : 20158577
Radicado : 20191027468
No. Intención : 2019002354
Interesado : Novartis
Fabricante : Lek S.A.

Composición:

- Cada tableta contiene 1 mg de Glimepirida
- Cada tableta contiene 2 mg de Glimepirida
- Cada tableta contiene 4 mg de Glimepirida

Forma farmacéutica: Tableta

Acta No. 24 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 Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para los productos de la referencia.

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

- De acuerdo con información actualizada de la base de datos de Invima, la concentración de 1 mg de Glimepirida no se encuentra incluida en normas farmacológicas, por tal motivo debe solicitar el trámite de evaluación farmacológica para esta concentración, pagando la tarifa correspondiente.
- Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrollaron los estudios (in vivo e in vitro) se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016. Adicionalmente, la fecha de expedición (2016-05-15) y vigencia (2018-05-15) descrita en la página 6 del trámite no concuerda con el certificado de auditoría adjunto (folio 267 del reporte del estudio).
- Allegar fuente bibliográfica que soporte el coeficiente de variación empleado en el estudio in vivo para la determinación del tamaño de la muestra (26%)
- Considerando que el estudio fue realizado en el año 2002, el interesado debe certificar que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación que puedan alterar la absorción del fármaco, y que el producto de prueba es idéntico al producto farmacéutico que presenta para su registro (numeral 7.8 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016).
- Allegar los resultados del parámetro de contaminación por arrastre (carry over) de la validación del método bioanalítico, realizado en el estudio in vivo.
- Allegar perfil de disolución de pH 1.2 y medio de control de calidad de acuerdo con lo establecido en la Resolución 1124 de 2016 (numeral 10. Estudios de equivalencia in vitro). Así mismo tenga en cuenta que debe reportar el valor de similitud (f2) con el fin de conocer el porcentaje de similitud de los perfiles de disolución de todos los pH establecidos en la resolución en mención.
- Allegar datos de porcentaje de principio activo disuelto para cada una de las 12 unidades de dosificación de cada producto (fuentes múltiples y de comparación) empleado en el desarrollo de los perfiles de disolución.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Allegar metodología de análisis de los perfiles de disolución desarrollados en el estudio, adicional a esto debe allegar la metodología de análisis del perfil de disolución de pH 1.2.**
- **Allegar validación analítica de los perfiles de disolución desarrollados en el estudio in vitro. Tenga en cuenta que de acuerdo con lo establecido en la Resolución 1124 de 2016 debe presentar validación analítica de los perfiles de disolución de pH 1.2, 4.5, 6.8 así como presentar los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema.**
- **El interesado debe tener en cuenta que el estudio de los perfiles de disolución del producto con concentración 2 mg, está vinculado al pronunciamiento del producto con concentración 4 mg (biolote).**

3.1.7.3. HB ONCOCARE®

Expediente : 20060326
Radicado : 20191084014
Fecha : 07/05/2019
Interesado : HB Human Bioscience S.A.S
Fabricante : Genepfarm AE/ Genepfarm S.A.

Composición: Cada tableta contiene 1 mg de Anastrozol

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo 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 el soporte que demuestre que el centro (sede Barcelona, Toronto y Quebec) en el cual se desarrolló el estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016. En el formato de presentación se hace referencia al folio 513, sin embargo en dicho folio no se evidencia lo anterior.**

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Indique el tamaño del lote 64203 utilizado en el estudio y si corresponde a un lote industrial o a un lote piloto. Lo anterior de acuerdo con el numeral 7.3.1: *“Las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Cuando esto no es posible, se pueden utilizar lotes piloto o lotes de producción de pequeña escala, siempre que su tamaño no sea menor al 10% del tamaño de los lotes de producción esperado, o 100.000 unidades, lo que sea mayor, y que se fabriquen con la misma formulación, equipos similares y procesos previstos para los lotes de producción industrial. Un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda.”*
- Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia para el producto de referencia. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre el producto test y el producto de referencia es de 5%.
- Allegar completa la validación de la metodología bioanalítica inicial. Lo allegado solo corresponde a las adendas. Allegar la adenda I, teniendo en cuenta que los folios del 606 al 670 no contienen información alguna. Allegar la prueba de carry over de la validación de la metodología bioanalítica. Adicionalmente, allegar el CV del efecto matriz del estándar interno normalizado. Indique si se realizó el efecto matriz en muestras hemolizadas e hiperlipémicas o en la matriz normal.
- Allegar la prueba de robustez en la validación que demuestre la transferencia entre las sedes que realizaron la validación inicial y al análisis de las muestras.
- Allegar los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto de la validación como de las muestras de los voluntarios.
- Considerando que el estudio fue realizado en 2009, el interesado debe certificar que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación que puedan alterar la absorción del fármaco, y que el producto de prueba es idéntico al producto farmacéutico que presenta para su registro (numeral 7.8 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016).
- Aclarar la relación y roles de Genepharma, Grecia; Rottendorf Pharma GmbH, Alemania; y Lamda Applied, Grecia. En el formato de presentación de indica que el fabricante es Lamda Applied y en la documentación técnica indican que el fabricante es Genepharma.

3.1.7.4. LAMOTRIGINA SANDOZ® 100 MG TABLETAS DISPERSABLES

Acta No. 24 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 : 19998037
Radicado : 20191039745
Fecha : 05/03/2019
Interesado : Novartis de Colombia S.A
Fabricante : Novartis (Bangladesh) Limited

Composición: Cada tableta contiene 100 mg de Lamotrigina

Forma farmacéutica: Tableta dispersable

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo / in vitro del producto de la referencia

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

- **Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia tanto para el producto en estudio como para el de la referencia. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos es de 5%.**
- **Considerando que el estudio fue realizado en 2006, el interesado debe certificar que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación que puedan alterar la absorción del fármaco.**

3.1.7.5. ENABLEX® 15 MG TABLETAS DE LIBERACION PROLONGADA

Expediente : 19955272
Radicado : 20181122156 / 20181209194 / 20181263964
Fecha : 21/12/2018
Interesado : Aspen Colombia S.A.S
Fabricante : Novartis Pharma Stein A.G.

Composición: Cada tableta contiene 17.858 mg de Bromhidrato de Darifenacina equivalente a 15.0 mg de Darifenacina.

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Acta No. 24 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





Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018013810 emitido mediante Acta No. 29 de 2018 numeral 3.1.7.5, y alcance al radicado No. 20181122156, con radicado No. 20181209194 del 11 de Octubre de 2018, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento del Acta No. 29 de 2018, numeral 3.1.7.5, por lo que recomienda aceptar el soporte de bioequivalencia del producto terminado Enablex® (Darifenacina) 15 mg tabletas de liberación prolongada para la adición del fabricante Aspen Bad Oldesloe con domicilio en Alemania. Se recomienda al grupo de Registros Sanitarios continuar con la evaluación de la modificación solicitada en los aspectos correspondientes.

3.1.7.6. MATIZ® 250 MG

Expediente : 20154993
Radicado : 20181246011 / 20181249198
Fecha : 05/12/2018
Interesado : Eurofarma Colombia S.A.S.
Fabricante : Eurofarma Laboratorios S.A.

Composición: Cada comprimido contiene 250 mg de Acetato de Abiraterona

Forma farmacéutica: Comprimido

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo 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 la fórmula cuali-cuantitativa del producto con la función de cada ingrediente.**
- **Indicar el criterio de aceptación de la evaluación del efecto Carry Over y adjuntar los cromatogramas y los resultados obtenidos para aceptar la prueba.**

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Indicar como fue evaluada la precisión intermedia dentro de la validación (precisión entre analistas, equipos o reactivos). Aclarar el criterio de aceptación y los resultados obtenidos.
- Aclarar a que sustancia corresponde el pico con tiempo de retención 2.96 minutos presente en los cromatogramas del Informe de validación de método bioanalítico (Relatório de validação de método bioanalítico RPH137_010317), folios 3042 hasta 3079 entre otros.
- Aclarar cómo fue determinado el nivel de recuperación del método o justificar porque no es realizado dentro de la validación.
- Justificar porque no fueron realizados estudios de estabilidad del analito abiraterona (de una muestra o estándar) en solución con el estándar interno abiraterona-d4.

3.1.7.7. DARUCIL® ER 7.5MG

Expediente : 20141013
Radicado : 20181030449 / 20181236140 / 20181268267 / 20191025994 / 20191067700 / 20191125315
Fecha : 03/07/2019
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
Fabricante : Inventia Healthcare Private Limited

Composición:

Cada tableta contiene 8.92 mg de Bromhidrato de Darifenacina equivalente a 7.5 mg de Darifenacina

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018010991 emitido mediante Acta No. 21 de 2018 numeral 3.1.7.13 y alcances a la respuesta a auto, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 21 de 2018, numeral 3.1.7.13., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar los perfiles de disolución comparativos realizados con darifenacina 7.5 mg, teniendo en cuenta que no se presentó la respectiva validación a los 3 pH.

Acta No. 24 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

3.1.7.8. METOPROLOL TARTRATO MK® TABLETAS

Expediente : 20111905
Radicado : 20191065260
Fecha : 08/04/2019
Interesado : Tecnoquimicas S.A.
Fabricante : Tecnoquimicas S.A.

Composición: Cada tableta contiene 50 mg de Metoprolol

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro del 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.

3.1.7.9. INDAPAMIDA 1.5 MG

Expediente : 20160722
Radicado : 20191058066
Fecha : 29/03/2019
Interesado : Eurofarma Colombia S.A.S
Fabricante : Eurofarma Colombia S.A.S

Composición: Cada cápsula contiene 1.5 mg de Indapamida

Forma farmacéutica: Cápsula

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo 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.

3.1.7.10. URALNESS 1,5 MG TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20161423

Acta No. 24 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 : 20191066861
Fecha : 10/04/2019
Interesado : Laboratorios Mintlab S.A.A
Fabricante : Ind-Swift Limited

Composición: Cada tableta contiene 1.5 mg de Indapamida

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para el producto de la referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza por cuanto requiere mayor estudio.

3.1.8 PROTOCOLO DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

3.1.8.1. MYORITMO

Expediente : 20158848
Radicado : 20191031345
Fecha : 21/02/2019
Interesado : Clinica de la Costa Ltda

Composición: Cada mL de solución oral contiene 0.6 mg de Betametildigoxina

Forma farmacéutica: Solución oral

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del protocolo de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no presentó respuesta satisfactoria al concepto emitido en el Acta No. 11 de 2019 SEM, numeral 3.1.8.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el protocolo de la referencia, dado que utilizando el coeficiente de variación propuesto por el interesado (folio 18), el resultado de la determinación del tamaño muestral no coincide.

Adicionalmente, se evidencia que el interesado no contempla dentro del análisis del tamaño muestral el rango de aceptación de (90.00 – 111.11%), ya que en el radicado inicial utilizando un rango de aceptación de 80-125% establece como número de

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sujetos un total de 18, y en la respuesta al auto indica que aplicará el rango de aceptación de 90.00-111.11% por ser de estrecho margen terapéutico sin embargo ese cambio no se ve reflejado en el número de sujetos porque continua siendo 18.

Por otra parte, no adjuntó la referencia bibliográfica de la cual se extrajo el Coeficiente de Variación utilizado en la determinación del tamaño muestral como se solicitó en el requerimiento.

Esta Sala determinó que el principio activo batametildigoxina es de estrecho margen terapéutico (ver listado de medicamentos de estrecho margen terapéutico), lo anterior debido al riesgo que supone una variación mínima en alguna de sus características en cuanto a seguridad y eficacia, es por esto se deben tener en cuenta para la determinación del tamaño de la muestra el rango de aceptación dentro de límites (90.00 – 111.11%).

3.1.9 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN

3.1.9.1. TRAYENTA®

Expediente : 20023511
Radicado : 20191118915
Fecha : 21/06/2019
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 5 mg de Linagliptina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Linagliptina está indicada en pacientes adultos con diabetes mellitus de tipo 2 (dm2) para mejorar el control glicémico, junto con la dieta y el ejercicio, como monoterapia cuando metformina no es tolerada o está contraindicada.

linagliptina está indicada en pacientes adultos con diabetes mellitus de tipo 2 (dm2) para mejorar el control glicémico, junto con la dieta y el ejercicio, sumada a metformina, sulfonilureas, tiazolidinedionas, insulina (con o sin metformina y/o pioglitazona y/o sulfonilurea), o metformina más sulfonilureas, o metformina más inhibidores del SGLT2.

Contraindicaciones:

Acta No. 24 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

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Embarazo y lactancia. Niños y adolescentes menores de 18 años.

Advertencias y precauciones:

Generales

Trayenta no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Pancreatitis

Desde la comercialización del producto se ha notificado casos de pancreatitis aguda en pacientes tratados con este principio activo. Al empezar el tratamiento con este medicamento, se requiere una supervisión cuidadosa de los signos y síntomas de pancreatitis. Si se sospecha de pancreatitis el producto debe ser suspendido inmediatamente e iniciar el tratamiento adecuado. Los pacientes deben ser informados sobre los síntomas característicos de pancreatitis.

Hipoglicemia

La linagliptina como monoterapia mostró una incidencia de hipoglicemia comparable a la del placebo.

En los estudios clínicos con linagliptina como parte de un tratamiento combinado con fármacos con los cuales no se han informado episodios de hipoglicemia (metformina, tiazolidinedionas), las tasas de hipoglicemia reportadas con linagliptina fueron similares a las observadas en los pacientes que recibían placebo.

Se sabe que las sulfonilureas causan hipoglicemia. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se usa linagliptina en combinación con una sulfonilurea. Puede ser necesario considerar una reducción de la dosis de la sulfonilurea.

Penfigoide ampuloso

Ha habido informes post-comercialización de penfigoide ampuloso en pacientes que toman linagliptina. Si se sospecha de penfigoide ampuloso, el tratamiento con trayenta debe interrumpirse.

Uso en poblaciones específicas

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Existen datos limitados sobre el uso de linagliptina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que respecta a la toxicidad reproductiva. Linagliptina está contraindicada en el embarazo.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lactancia

Los datos disponibles sobre farmacodinamia/toxicología en animales mostraron excreción de linagliptina/sus metabolitos en la leche. Se desconoce si este fármaco se excreta en la leche humana. Se deberá tener precaución cuando se administre linagliptina a madres lactantes.

Fertilidad

No se han estudiado los efectos de linagliptina sobre la fertilidad humana. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en animales, con dosis hasta de 240 mg/kg/día (aproximadamente 943 veces superior a la exposición humana, sobre la base de las comparaciones del auc).

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos u operar maquinarias

No se han estudiado los efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y de operar maquinarias.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, 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 V_11 del 25 de abril de 2019
- Inserto Versión 2019ABR25_V11

Nueva dosificación:

Dosis y administración

Dosis

Via de administration: Oral

Adultos

La dosis recomendada es de 5 mg una vez al día. Trayenta[®] puede tomarse con o sin alimentos, en cualquier momento del día.

Dosis olvidada

Si se olvida una dosis, ésta debe ser tomada tan pronto como el paciente lo recuerde. No se debe tomar una dosis doble el mismo día.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas precauciones y advertencias:

Generales

TRAYENTA® no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Pancreatitis

- En la información para prescribir

Desde la comercialización del producto se ha notificado casos de pancreatitis aguda en pacientes tratados con este principio activo. Al empezar el tratamiento con este medicamento, se requiere una supervisión cuidadosa de los signos y síntomas de pancreatitis. Si se sospecha de pancreatitis el producto debe ser suspendido inmediatamente e iniciar el tratamiento adecuado. Los pacientes deben ser informados sobre los síntomas característicos de pancreatitis.

- En el inserto

Teniendo en cuenta el riesgo de pancreatitis asociado a este producto, comunique a su médico antes de empezar el tratamiento, si ha padecido enfermedades pancreáticas previas, cálculos biliares, alcoholismo o elevación de triglicéridos, ya que estos pueden ser factores desencadenantes de pancreatitis. Si presenta un dolor intenso en el abdomen que no desaparece, suspenda el tratamiento y consulte inmediatamente a un servicio médico. El dolor puede irradiarse del estómago o abdomen hacia la espalda y estar acompañado o no de vomito. Estos pueden ser síntomas de pancreatitis.

Hipoglicemia

La linagliptina como monoterapia mostró una incidencia de hipoglicemia comparable a la del placebo.

En los estudios clínicos con linagliptina como parte de un tratamiento combinado con fármacos con los cuales no se han informado episodios de hipoglicemia (metformina, tiazolidinedionas), las tasas de hipoglicemia reportadas con linagliptina fueron similares a las observadas en los pacientes que recibían placebo.

Se sabe que las sulfonilureas causan hipoglicemia. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se usa linagliptina en combinación con una sulfonilurea. Puede ser necesario considerar una reducción de la dosis de la sulfonilurea.

Penfigoide ampolloso

Se han observado casos de penfigoide ampolloso en pacientes que toman linagliptina. Si se sospecha de penfigoide ampolloso, el tratamiento con TRAYENTA® debe discontinuarse.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Existen datos limitados sobre el uso de linagliptina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que respecta a la toxicidad reproductiva.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de TRAYENTA® durante el embarazo.

Lactancia

Los datos disponibles sobre farmacodinamia/toxicología en animales mostraron excreción de linagliptina/sus metabolitos en la leche.

Se desconoce si este fármaco se excreta en la leche humana. Se deberá tener precaución cuando se administre TRAYENTA® a madres lactantes.

Fertilidad

No se han estudiado los efectos de TRAYENTA® sobre la fertilidad humana. No se observaron efectos adversos en la fertilidad en animales, con dosis máximas hasta 240 mg/kg/día (aproximadamente 943 veces superior a la exposición humana, sobre la base de las comparaciones del AUC).

Capacidad de conducir vehículos u operar maquinarias

No se han estudiado los efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y de operar maquinarias.

Pacientes pediátricos

Puesto que no existen datos suficientes sobre la seguridad y efectividad de TRAYENTA® en niños y adolescentes menores de 18 años, no se recomienda su uso en estas poblaciones.

Pacientes geriátricos

No es necesario ajustar la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario hacer ningún ajuste de dosis para los pacientes con insuficiencia renal.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario hacer ningún ajuste de dosis para los pacientes con insuficiencia hepática.

Nuevas Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de TRAYENTA® se evaluó en pacientes con DM2, los cuales en la mayoría de los casos recibieron una dosis diana de 5 mg.

En el análisis combinado de los estudios comparativos con placebo, la incidencia general de eventos adversos (EA) en pacientes tratados con placebo fue similar a la observada con 5 mg de linagliptina (63,4 % vs. 59,1 %).

La discontinuación del tratamiento debida a EA fue más elevada en los pacientes que recibieron placebo que en los que recibieron 5 mg de linagliptina (4,3 % vs. 3,4 %).

Debido al impacto del tratamiento de base sobre los eventos adversos (por ejemplo, sobre la hipoglucemia), se analizaron los eventos adversos en relación a los respectivos esquemas de tratamiento (como monoterapia, adicional a metformina, adicional a tiazolidinediona [un fármaco agonista de los PPAR γ]), adicional a sulfonilurea, adicional a metformina más una sulfonilurea, adicional a insulina y adicional a la metformina e inhibidores del SGLT2.

Los estudios comparativos con placebo incluyen 28 estudios donde la linagliptina se administró como:

- monoterapia a corto plazo, hasta 4 semanas
- monoterapia con ≥ 12 semanas de duración
- adicional a metformina
- tratamiento combinado inicial con pioglitazona
- adicional a una sulfonilurea
- adicional a metformina + sulfonilurea
- adicional a insulina (con o sin metformina y/o pioglitazona y/o sulfonilurea)
- adicional a metformina y empagliflozina

El efecto adverso informado con mayor frecuencia fue la hipoglucemia observada con la combinación triple de linagliptina más metformina más sulfonilurea, 22,9 % vs. 14,8 % placebo.

En los estudios comparativos con placebo (10,9 %; N = 471), las hipoglucemias fueron de intensidad leve (80 %; N = 384), moderada (16,6 %; N = 78) o grave (1,9 %; N = 9).

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas se clasificaron según los términos preferentes SOC y MedDRA, notificados en pacientes que recibieron 5 mg de TRAYENTA® en los estudios a doble ciego como monoterapia, como tratamiento inicial combinado o como tratamiento adicional en los estudios clínicos y las reacciones adversas identificadas a partir de la experiencia post-comercialización se presentan en la tabla que sigue.

Resumen tabular de las reacciones adversas

Reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con 5 mg diarios de TRAYENTA®, como monoterapia o tratamiento adicional en estudios clínicos y reacciones adversas identificadas en la experiencia post-comercialización

<i>Terminología según la clasificación por sistema y órganos del MedDRA</i>	<i>Reacciones adversas a la linagliptina</i>
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis [52]
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad
	Angioedema ¹ [54]
	Urticaria ¹ [54]
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hipoglucemia (cuando se usa en combinación con metformina más sulfonilurea)
	Hipertrigliceridemia (cuando se usa en combinación con sulfonilurea)
	Hiperlipidemia (cuando se usa en combinación con pioglitazona)
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Tos
Trastornos gastrointestinales	Pancreatitis
	Estreñimiento [39] (cuando se usa en combinación con insulina)
	Úlceras bucales ¹ [56]
Enfermedades de piel y tejido subcutáneo	Exantema ¹ [55]
	Penfigoide ampoloso ^{1,4} [14]
Otras exploraciones	Aumento de peso (cuando se usa en combinación con pioglitazona)
	Aumento de la lipasa ²
	Aumento de la amilasa ³

¹ RAM identificada a partir de la experiencia post-comercialización

² Basado en los aumentos de lipasa > 3 veces el ULN observado en estudios clínicos

³ En el estudio CAROLINA que comparó la linagliptina con el fármaco comparador del activo glimepirida, el análisis de laboratorio de amilasa presentó aumentos de hasta > 3 veces el ULN en el 0,99 % de los pacientes tratados con linagliptina y en el 0,54 % de los pacientes tratados con glimepirida

⁴ Ver también el estudio de seguridad cardiovascular y renal de linagliptina (CARMELINA) más adelante.

Estudio de seguridad cardiovascular y renal con linagliptina (CARMELINA)

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el estudio CARMELINA, se evaluó la seguridad cardiovascular y renal de linagliptina comparada con un placebo en pacientes con diabetes tipo 2 y con un aumento del riesgo cardiovascular evidenciado por la presencia de antecedentes de enfermedad renal o macrovascular establecida. Se incluyeron en el estudio 3494 pacientes tratados con linagliptina (5 mg) y 3485 pacientes tratados con placebo. Ambos tratamientos se agregaron al tratamiento estándar empleado para alcanzar la meta de HbA1c, según los criterios regionales, y controlar los factores de riesgo cardiovascular. Al inicio del estudio, 57 % de los pacientes recibían insulina, 54 % metformina y 32 %, una sulfonilurea. La incidencia global de eventos adversos y eventos adversos serios en pacientes que recibieron linagliptina fue similar a la de los pacientes que recibieron placebo. Los datos de seguridad de este estudio estaban en línea con el perfil de seguridad conocido anterior de linagliptina.

En la población tratada, se informaron eventos hipoglucémicos graves (que requirieron asistencia) en 3,0 % de los pacientes tratados con linagliptina y en 3,1 % de los pacientes tratados con placebo. Entre los pacientes que estaban recibiendo una sulfonilurea al inicio del estudio, la incidencia de la hipoglucemia grave fue 2,0% con linagliptina y 1,7 % con placebo. Entre los pacientes que estaban recibiendo insulina al inicio del estudio, la incidencia de la hipoglucemia grave fue 4,4 % con linagliptina y 4,9 % con placebo.

En el período de observación total del estudio, se notificaron eventos adjudicados como pancreatitis aguda en 0,3 % de los pacientes tratados con linagliptina y en 0,1 % de los pacientes tratados con placebo.

En el estudio CARMELINA, se informó penfigoide ampoloso en 0,2 % de los pacientes tratados con linagliptina y en ningún paciente tratado con placebo.

SOBREDOSIS

Síntomas

Durante los estudios clínicos controlados que se realizaron en personas sanas, las dosis únicas hasta de 600 mg de linagliptina (equivalente a 120 veces la dosis recomendada) fueron bien toleradas. No existe experiencia con dosis superiores a 600 mg en humanos.

Tratamiento

En caso de sobredosis, es razonable emplear las medidas habituales de soporte, por ejemplo, eliminar del tracto gastrointestinal todo el material que no haya sido absorbido, monitoreo clínico e institución de medidas clínicas según necesidad.

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

- **Modificación de dosificación**

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de Reacciones Adversas**
- **Información para prescribir Versión V_11 del 25 de abril de 2019**
- **Inserto Versión 2019ABR25_V11**

Nueva dosificación:

Dosis y administración

Dosis

Via de administration: Oral

Adultos

La dosis recomendada es de 5 mg una vez al día. Trayenta® puede tomarse con o sin alimentos, en cualquier momento del día.

Dosis olvidada

Si se olvida una dosis, ésta debe ser tomada tan pronto como el paciente lo recuerde. No se debe tomar una dosis doble el mismo día.

Nuevas precauciones y advertencias:

Generales

TRAYENTA® no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Pancreatitis

Desde la comercialización del producto se ha notificado casos de pancreatitis aguda en pacientes tratados con este principio activo. Al empezar el tratamiento con este medicamento, se requiere una supervisión cuidadosa de los signos y síntomas de pancreatitis. Si se sospecha de pancreatitis el producto debe ser suspendido inmediatamente e iniciar el tratamiento adecuado. Los pacientes deben ser informados sobre los síntomas característicos de pancreatitis.

Hipoglicemia

La linagliptina como monoterapia mostró una incidencia de hipoglicemia comparable a la del placebo.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los estudios clínicos con linagliptina como parte de un tratamiento combinado con fármacos con los cuales no se han informado episodios de hipoglicemia (metformina, tiazolidinedionas), las tasas de hipoglicemia reportadas con linagliptina fueron similares a las observadas en los pacientes que recibían placebo.

Se sabe que las sulfonilureas causan hipoglicemia. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se usa linagliptina en combinación con una sulfonilurea. Puede ser necesario considerar una reducción de la dosis de la sulfonilurea.

Penfigoide ampolloso

Se han observado casos de penfigoide ampolloso en pacientes que toman linagliptina. Si se sospecha de penfigoide ampolloso, el tratamiento con TRAYENTA® debe discontinuarse.

Uso en poblaciones específicas

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Existen datos limitados sobre el uso de linagliptina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que respecta a la toxicidad reproductiva.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de TRAYENTA® durante el embarazo.

Lactancia

Los datos disponibles sobre farmacodinamia/toxicología en animales mostraron excreción de linagliptina/sus metabolitos en la leche.

Se desconoce si este fármaco se excreta en la leche humana. Se deberá tener precaución cuando se administre TRAYENTA® a madres lactantes.

Fertilidad

No se han estudiado los efectos de TRAYENTA® sobre la fertilidad humana. No se observaron efectos adversos en la fertilidad en animales, con dosis máximas hasta 240 mg/kg/día (aproximadamente 943 veces superior a la exposición humana, sobre la base de las comparaciones del AUC).



Capacidad de conducir vehículos u operar maquinarias

No se han estudiado los efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y de operar maquinarias.

Pacientes pediátricos

Puesto que no existen datos suficientes sobre la seguridad y efectividad de TRAYENTA[®] en niños y adolescentes menores de 18 años, no se recomienda su uso en estas poblaciones.

Pacientes geriátricos

No es necesario ajustar la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario hacer ningún ajuste de dosis para los pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario hacer ningún ajuste de dosis para los pacientes con insuficiencia hepática.

Nuevas Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de TRAYENTA[®] se evaluó en pacientes con DM2, los cuales en la mayoría de los casos recibieron una dosis diana de 5 mg.

En el análisis combinado de los estudios comparativos con placebo, la incidencia general de eventos adversos (EA) en pacientes tratados con placebo fue similar a la observada con 5 mg de linagliptina (63,4 % vs. 59,1 %).

La discontinuación del tratamiento debida a EA fue más elevada en los pacientes que recibieron placebo que en los que recibieron 5 mg de linagliptina (4,3 % vs. 3,4 %).

Debido al impacto del tratamiento de base sobre los eventos adversos (por ejemplo, sobre la hipoglucemia), se analizaron los eventos adversos en relación a los respectivos esquemas de tratamiento (como monoterapia, adicional a metformina, adicional a tiazolidinediona [un fármaco agonista de los PPAR γ]), adicional a

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sulfonilurea, adicional a metformina más una sulfonilurea, adicional a insulina y adicional a la metformina e inhibidores del SGLT2.

Los estudios comparativos con placebo incluyen 28 estudios donde la linagliptina se administró como:

- monoterapia a corto plazo, hasta 4 semanas
- monoterapia con ≥ 12 semanas de duración
- adicional a metformina
- tratamiento combinado inicial con pioglitazona
- adicional a una sulfonilurea
- adicional a metformina + sulfonilurea
- adicional a insulina (con o sin metformina y/o pioglitazona y/o sulfonilurea)
- adicional a metformina y empagliflozina

El efecto adverso informado con mayor frecuencia fue la hipoglucemia observada con la combinación triple de linagliptina más metformina más sulfonilurea, 22,9 % vs. 14,8 % placebo.

En los estudios comparativos con placebo (10,9 %; N = 471), las hipoglucemias fueron de intensidad leve (80 %; N = 384), moderada (16,6 %; N = 78) o grave (1,9 %; N = 9).

Las reacciones adversas se clasificaron según los términos preferentes SOC y MedDRA, notificados en pacientes que recibieron 5 mg de TRAYENTA® en los estudios a doble ciego como monoterapia, como tratamiento inicial combinado o como tratamiento adicional en los estudios clínicos y las reacciones adversas identificadas a partir de la experiencia post-comercialización se presentan en la tabla que sigue.

Resumen tabular de las reacciones adversas

Reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con 5 mg diarios de TRAYENTA®, como monoterapia o tratamiento adicional en estudios clínicos y reacciones adversas identificadas en la experiencia post-comercialización



<i>Terminología según la clasificación por sistema y órganos del MedDRA</i>	<i>Reacciones adversas a la linagliptina</i>
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis [52]
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad
	Angioedema ¹ [54]
	Urticaria ¹ [54]
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hipoglucemia (cuando se usa en combinación con metformina más sulfonilurea)
	Hipertrigliceridemia (cuando se usa en combinación con sulfonilurea)
	Hiperlipidemia (cuando se usa en combinación con pioglitazona)
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Tos
Trastornos gastrointestinales	Pancreatitis
	Estreñimiento [39] (cuando se usa en combinación con insulina)
	Úlceras bucales ¹ [56]
Enfermedades de piel y tejido subcutáneo	Exantema ¹ [55]
	Penfigoide ampoloso ^{1,4} [14]
Otras exploraciones	Aumento de peso (cuando se usa en combinación con pioglitazona)
	Aumento de la lipasa ²
	Aumento de la amilasa ³

¹ RAM identificada a partir de la experiencia post-comercialización

² Basado en los aumentos de lipasa > 3 veces el ULN observado en estudios clínicos

³ En el estudio CAROLINA que comparó la linagliptina con el fármaco comparador del activo glimepirida, el análisis de laboratorio de amilasa presentó aumentos de hasta > 3 veces el ULN en el 0,99 % de los pacientes tratados con linagliptina y en el 0,54 % de los pacientes tratados con glimepirida

⁴ Ver también el estudio de seguridad cardiovascular y renal de linagliptina (CARMELINA) más adelante.

Estudio de seguridad cardiovascular y renal con linagliptina (CARMELINA)

En el estudio CARMELINA, se evaluó la seguridad cardiovascular y renal de linagliptina comparada con un placebo en pacientes con diabetes tipo 2 y con un aumento del riesgo cardiovascular evidenciado por la presencia de antecedentes de enfermedad renal o macrovascular establecida. Se incluyeron en el estudio 3494 pacientes tratados con linagliptina (5 mg) y 3485 pacientes tratados con placebo. Ambos tratamientos se agregaron al tratamiento estándar empleado para alcanzar la meta de HbA1c, según los criterios regionales, y controlar los factores de riesgo cardiovascular. Al inicio del estudio, 57 % de los pacientes recibían insulina, 54 % metformina y 32 %, una sulfonilurea. La incidencia global de eventos adversos y eventos adversos serios en pacientes que recibieron linagliptina fue similar a la de los pacientes que recibieron



placebo. Los datos de seguridad de este estudio estaban en línea con el perfil de seguridad conocido anterior de linagliptina.

En la población tratada, se informaron eventos hipoglucémicos graves (que requirieron asistencia) en 3,0 % de los pacientes tratados con linagliptina y en 3,1 % de los pacientes tratados con placebo. Entre los pacientes que estaban recibiendo una sulfonilurea al inicio del estudio, la incidencia de la hipoglucemia grave fue 2,0% con linagliptina y 1,7 % con placebo. Entre los pacientes que estaban recibiendo insulina al inicio del estudio, la incidencia de la hipoglucemia grave fue 4,4 % con linagliptina y 4,9 % con placebo.

En el período de observación total del estudio, se notificaron eventos adjudicados como pancreatitis aguda en 0,3 % de los pacientes tratados con linagliptina y en 0,1 % de los pacientes tratados con placebo.

En el estudio CARMELINA, se informó penfigoide ampolloso en 0,2 % de los pacientes tratados con linagliptina y en ningún paciente tratado con placebo.

SOBREDOSIS

Síntomas

Durante los estudios clínicos controlados que se realizaron en personas sanas, las dosis únicas hasta de 600 mg de linagliptina (equivalente a 120 veces la dosis recomendada) fueron bien toleradas. No existe experiencia con dosis superiores a 600 mg en humanos.

Tratamiento

En caso de sobredosis, es razonable emplear las medidas habituales de soporte, por ejemplo, eliminar del tracto gastrointestinal todo el material que no haya sido absorbido, monitoreo clínico e institución de medidas clínicas según necesidad.

3.1.9.2 ADVIL® CHILDREN TABLETAS MASTICABLES

Expediente : 20097878
Radicado : 20181168735 / 20191119939
Fecha : 22/08/2018 - 25/06/2019
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada tableta masticable contiene 100mg de microcápsulas de ibuprofeno 120,48mg equivalente a ibuprofeno base

Acta No. 24 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

Forma farmacéutica: Tableta masticable

Indicaciones:

Analgésico, antipirético

Contraindicaciones:

· hipersensibilidad al ibuprofeno o a cualquier otro componente del producto.· reacciones alérgicas al ibuprofeno, al ácido acetil salicílico o aines, manifestadas por broncoespasmo, rinitis aguda, polipos nasales y edema angioneurótico.· historia previa o actual de úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal y enfermedad ácido-péptica.· insuficiencia hepática severa.· no usar durante el tercer trimestre del embarazo.· contiene aspartame, no administrar en pacientes con fenilcetonuria. Precauciones y advertencias: detenga su uso y consulte al médico si: el dolor empeora o dura más de 5 días; o si la fiebre empeora o dura más de 3 días, si se presentan reacciones alérgicas severas que incluyen enrojecimiento de la piel, rash o ampollas. Si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces negras.· en caso de asma, enfermedad cardíaca, insuficiencia hepática moderada, cirrosis hepática, hipertensión, insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min).· si está consumiendo otros aines.· consulte a su médico antes de utilizarlo si el niño no ha estado tomando líquidos, ha perdido una cantidad de líquidos debido a vómito continuo o diarrea, presenta dolor abdominal y/o malestar gástrico. el uso continuo a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por periodos cortos de tiempo. Se recomienda empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja.

El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones relacionadas. Úsese con precaución en mayores de 60 años. Manténgase fuera del alcance de los niños. Consultar al médico antes de usar si está embarazada o lactando. En caso de sobredosis accidental, discontinuar el uso y consultar para asistencia médica inmediata.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019002854 generado por concepto del Acta No. 34 de 2018 SEM, numeral 3.1.9.4., en el sentido de:

Allegar el Documento Local de Labeling (LLD), Advil® Children Tabletas Masticables, Versión 2.0, Julio 30 de 2018 corregido en los siguientes ítems.

-Indicaciones: Ajustar las indicaciones en el sentido de eliminar la frase hasta 8 horas de alivio y los usos.

-Posología:

Acta No. 24 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





Corregir la tabla donde dice:

- "1 dosis cada 6 a 8 horas" debe decir 1 dosis cada 8 horas
- No exceder 4 dosis al día. Debe decir "No exceder 3 dosis al día"

Adicionar la frase "No exceder de tres tomas al día a menos que sea prescrito por el médico."

Adicionar la frase "No exceder de tres tomas al día a menos que sea prescrito por el médico."
Según concepto emitido mediante Acta 34 de 2018 numeral 3.1.9.4 SEM.

Teniendo en cuenta que la dosificación conceptuada por Sala incluye mitades indique si la tableta es ranurada y si tiene el estudio de uniformidad de dosis por variación de peso y/o uniformidad de contenido que garanticen una dosificación adecuada. En caso de que no consten en su expediente recuerde que debe tener aprobada en su registro sanitario todos los aspectos de calidad que se encuentren en el Inserto.

Posología ajustada a lo conceptuado por comisión revisora en Acta 09 de 2019, numeral 3.4.1:

Posología y forma de administración

Encuentre la dosis exacta en el siguiente cuadro. Si es posible, use el peso para dosificar, en caso contrario, use la edad.

1 dosis cada 6 a 8 horas		
Peso (kg)	Edad (años)	Dosis
16-21	4-5	1,5 tabletas
22-26	6-8	2 tabletas
27-32	9-10	2.5 tabletas
33-43	11-12	3 tabletas
No exceder de tres tomas al día a menos que sea prescrito por el médico.		

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. Insuficiencia renal, hepática o cardíaca: reducir la dosis. Administrar con precaución y con seguimiento médico.

No exceder de tres tomas al día a menos que sea prescrito por el médico.

Vía de administración: Oral

Ítem Embarazo Lactancia

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aclarar y/o corregir la frase "se recomienda utilizarlo solo si es estrictamente necesario durante los dos primeros trimestres del embarazo o en la lactancia" ya que se contradice con no se recomienda el uso del ibuprofeno en la lactancia debido al riesgo potencial de inhibir la síntesis de prostaglandinas en el neonato"

En cuanto a la solicitud de aclaración de la sección embarazo y lactancia, de manera respetuosa nos permitimos aclarar que dicha actualización corresponde a lo recomendado por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora en el concepto emitido en Acta 11 de 2017, 3.12.1, por medio del cual se aclaró el concepto emitido en Acta 21 de 2016, numeral 3.6.1., para productos de venta libre con principio activo ibuprofeno.

Lo anterior para continuar con la aprobación de la Nueva versión del documento de labeling: Documento Local de Labeling (LLD), Advil® Children Tabletas Masticables, versión 3.0, Junio de 2019

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 34 de 2018 SEM, numeral 3.1.9.4, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el Documento Local de Labeling (LLD), Advil® Children Tabletas Masticables, Versión 3.0, Junio de 2019, ajustado en cuanto a indicaciones, posología y embarazo y lactancia.

**3.1.9.3. NESINA 25mg
NESINA 12.5mg**

Expediente : 20052802 / 20097598
Radicado : 20191125615 / 20191125618
Fecha : 04/07/2019
Interesado : Takeda S.A.S

Composición:

- Cada tableta contiene benzoato de alogliptina equivalente a alogliptina 25 mg (molécula protegida)
- Cada tableta contiene benzoato de alogliptina equivalente a alogliptina 12.5 mg (molécula protegida)

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones:

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La alogliptina está indicada para adultos con diabetes mellitus tipo 2 (t2dm) para mejorar el control glucémico:

- como un complemento a la dieta y al ejercicio.
- como un complemento al tratamiento con metformina cuando la dieta y el ejercicio además de la metformina no ofrecen un control glucémico adecuado.
- como un complemento al tratamiento con una sulfonilurea (su) cuando la dieta y el ejercicio además de la (su) no ofrecen un control glucémico adecuado.
- como un complemento al tratamiento con una tiazolidinediona (tzd) cuando la dieta y el ejercicio además de la (tzd) no ofrecen un control glucémico adecuado.
- como un complemento al tratamiento con insulina cuando la dieta y el ejercicio además de la insulina no ofrecen un control glucémico adecuado.
- la alogliptina no debe ser usada en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (diabetes tipo1), o para el tratamiento de cetoacidosis diabética.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes.

Advertencias y precauciones

No han existido estudios clínicos que establezcan evidencia concluyente de reducción de riesgo macrovascular con incretina o ningún otro fármaco oral anti-diabético. Se recomiendan dosis más bajas de incretina en pacientes con insuficiencia renal moderada y severa. No es necesario ningún ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática moderada. Categoría b de embarazo. No se sabe si la alogliptina sea excretada en la leche humana. Se debe tener precaución cuando administre alogliptina a mujeres lactando. Debido a que existe una necesidad para el ajuste de dosis con base en la función renal, se recomienda la evaluación de la función renal antes del inicio de terapia con alogliptina y periódicamente después de éste. La depuración de la creatinina puede ser estimada a partir de la creatinina en suero utilizando la fórmula de cockcroft-gault.

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 Contraindicaciones
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto e Información para el prescriptor Versión CCDS 5.1 de fecha junio 28 de 2019

Nueva dosificación:

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosis

La dosis de 25 mg de alogliptina se administra por vía oral una vez al día con o sin alimentos.

Resumen de observaciones especiales de posología en poblaciones especiales

Insuficiencia renal*

- En pacientes con insuficiencia renal leve, no es necesario ajustar la dosis.
- En pacientes con insuficiencia renal moderada, la dosis recomendada es 12.5mg
- En pacientes con insuficiencia renal severa o en etapa terminal de enfermedad renal, la dosis recomendada es 6.25 mg. La alogliptina puede administrarse independientemente de los tiempos de diálisis. La experiencia en pacientes que requieren diálisis renal es limitada. La alogliptina no se ha estudiado en pacientes con diálisis peritoneal.

Insuficiencia hepática

- No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh Grado A y B o calificación 5 a 9).

La alogliptina no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh Grado C o calificación mayor a 9), y por lo tanto, no se recomienda en estos pacientes

No hay datos.

Debido a que la función renal de los adultos mayores normalmente disminuye, la dosis debe ajustarse según corresponda conforme al grado de insuficiencia renal.

Pacientes pediátricos

Aún no se han establecido la seguridad y la efectividad de la alogliptina en pacientes pediátricos.

Nuevas Contraindicaciones:

Este producto está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la alogliptina o a cualquiera de sus componentes.

Nuevas advertencias y precauciones:

Pancreatitis aguda

Se han reportado eventos de pancreatitis aguda posteriores a la comercialización de la alogliptina y estos han sido relacionados con otros inhibidores de DPP-4. Después de iniciar

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la toma de alogliptina, los pacientes deben estar en observación para determinar la presencia de signos y síntomas de pancreatitis. Si existe la sospecha de pancreatitis, la alogliptina debe suspenderse de inmediato y debe iniciarse el manejo correspondiente. En caso de confirmarse una pancreatitis aguda, no debe reanudarse la administración del medicamento. Se debe tener precaución en los pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado eventos de reacciones serias de hipersensibilidad posteriores a la comercialización en pacientes tratados con alogliptina como angioedema y reacciones adversas severas de tipo cutáneo, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson, los cuales se han asociado con otros inhibidores de DPP-4. En caso de sospechar una reacción de hipersensibilidad, debe suspenderse la alogliptina.

Efectos hepáticos

Se han recibido reportes de disfunción hepática, incluyendo insuficiencia renal, posteriores a la comercialización. Los pacientes deben estar en observación en caso de presentarse posibles anomalías hepáticas. Deben hacerse pruebas hepáticas en pacientes que presenten síntomas que indiquen daño hepático. De encontrarse alguna anomalía sin poder establecer una etiología alternativa, debe considerarse la suspensión de alogliptina.

Hipoglucemia

Es sabido que la insulina y los secretagogos de insulina, como las sulfonilureas, causan hipoglucemia. Por lo tanto, puede ser necesaria una dosis menor de insulina o de secretagogo de insulina para minimizar el riesgo de hipoglucemia al usarse en combinación con la alogliptina.

Insuficiencia renal

Como es preciso ajustar la dosis de alogliptina en los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave o con enfermedad renal terminal que requiere diálisis, se recomienda una adecuada evaluación de la función renal antes de iniciar la administración de alogliptina, y posteriormente de forma periódica. La experiencia en pacientes que requieren diálisis renal es limitada. No se ha estudiado el tratamiento con alogliptina en pacientes que requieren diálisis peritoneal.

Insuficiencia hepática

Alogliptina no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de Child-Pugh > 9), y en consecuencia, no se recomienda su utilización en estos pacientes.

Falla cardiaca

- Riesgo de desarrollar o empeorar la falla cardiaca

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Se recomienda señalar como advertencia la suspensión del medicamento en caso de presentar signos de falla cardíaca como: ahogo, edemas, dolor torácico, aumento de peso y desaliento

Nuevas Reacciones Adversas

Experiencia basada en estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, no es posible comparar directamente los porcentajes de reacciones adversas observados en los estudios clínicos de un fármaco con los porcentajes de los estudios clínicos de otro fármaco, y cabe la posibilidad de que no reflejen los porcentajes observados en la práctica clínica.

Aproximadamente 8500 pacientes con diabetes tipo 2 han sido tratados con NESINA en 14 estudios clínicos aleatorios, a doble ciego, con grupo de control, donde aproximadamente 2900 sujetos fueron distribuidos aleatoriamente al tratamiento con placebo y aproximadamente 2200 al comparador activo. La exposición media a NESINA fue de 40 semanas con más de 2400 sujetos tratados por más de un año. Entre estos pacientes, 63% tenía un historial de hipertensión; 51%, uno de dislipidemia; 25%, uno de infarto del miocardio; 8%, uno de angina inestable, y 7%, uno de insuficiencia cardíaca congestiva. La duración media de diabetes fue de siete años, la media del índice de masa corporal (IMC) fue de 31 kg/m² (51% de los pacientes tuvo un IMC ≥ 30 kg/m²), y la edad promedio fue de 57 años (24% de los pacientes ≥ 65 años de edad).

Se llevaron a cabo dos ensayos de monoterapia, controlados con placebo, con una duración de 12 y 16 semanas en pacientes tratados con NESINA 12.5 mg al día, NESINA 25 mg al día y placebo. Asimismo, se llevaron a cabo cuatro ensayos de terapia complementaria combinada, controlados con placebo y una duración de 26 semanas: con metformina, una sulfonilurea, una tiazolidinediona e insulina.

Se llevaron a cabo cuatro ensayos controlados con placebo y con medicamento activo con una duración de 16 semanas a dos años, combinados con metformina, y en combinación con pioglitazona y con pioglitazona complementaria a una terapia de base con metformina.

Se llevaron a cabo tres ensayos controlados con medicamento activo por 52 semanas en pacientes tratados con pioglitazona y metformina, combinado con metformina y como monoterapia en comparación con glipizida.

En un análisis combinado con los datos de los 14 ensayos controlados, la incidencia general de eventos adversos fue de 66% en pacientes tratados con NESINA 25 mg comparado con 62% con placebo y 70% con comparador activo. La suspensión general de la terapia debido a eventos adversos fue de 4.7% con NESINA 25 mg en comparación con 4.5% con placebo o 6.2% con el comparador activo.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En la Tabla 1 se presenta un resumen de las reacciones adversas reportadas en $\geq 4\%$ de los pacientes tratados con NESINA 25 mg y más frecuentemente en pacientes que recibieron placebo.

	Número de pacientes (%)		
	NESINA 25 mg	Placebo	Comparador activo
	N=5902	N=2926	N=2257
Nasofaringitis	257 (4.4)	89 (3.0)	113 (5.0)
Cefalea	247 (4.2)	72 (2.5)	121 (5.4)
Infección de las vías respiratorias superiores	247 (4.2)	61 (2.1)	113 (5.0)

Pancreatitis

En el programa de ensayos clínicos, se reportaron 11 casos de pancreatitis de los 5902 (0.2%) pacientes que recibieron NESINA 25 mg al día, comparado con 5 de 5183 (<0.1%) pacientes que recibieron todos los comparadores.

Reacciones de hipersensibilidad

En un análisis de datos combinados, la incidencia general de las reacciones de hipersensibilidad fue de 0.6% con NESINA 25 mg comparado con 0.8% con todos los comparadores. Sólo se reportó un evento de enfermedad del suero en un paciente tratado con NESINA 25 mg.

Hipoglucemia

Los eventos de hipoglucemia se documentaron con base en el valor de glucosa sanguínea y/o signos y síntomas clínicos de hipoglucemia.

En el estudio de monoterapia, la incidencia de hipoglucemia fue de 1.5% en pacientes tratados con NESINA en comparación con 1.6% con placebo. El uso de NESINA como monoterapia complementaria a la gliburida o insulina no aumentó la incidencia de hipoglucemia en comparación con placebo. En un estudio de monoterapia en el que se comparó NESINA con una sulfonilurea en pacientes adultos mayores, la incidencia de hipoglucemia fue de 5.4% con NESINA comparado con 26% con glipizida (Tabla 2).

Tabla 2. Incidencia y porcentaje de hipoglucemia* en los estudios controlados con placebo y medicamento activo con NESINA como terapia complementaria a gliburida, insulina, metformina, pioglitazona o

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



comparado con glipizida		
Complementaria a gliburida (26 semanas)	NESINA 25 mg + gliburida	Placebo + gliburida
	N=198	N=99
General (%)	19 (9.6)	11 (11.1)
Severo (%)†	1 (0.8)	2 (1.6)
Terapia complementaria a insulina (± metformina) (26 semanas)	NESINA 25 mg + insulina (± metformina)	Placebo + insulina (± metformina)
	N=129	N=129
General (%)	35 (27)	31 (24)
Severo (%)†	1 (0.8)	2 (1.6)
Terapia complementaria a metformina (26 semanas)	NESINA 25 mg + metformina	Placebo + metformina
	N=207	N=104
General (%)	0	3 (2.9)
Severo (%)†	0	0
Terapia complementaria a pioglitazona (± metformina o sulfonilurea) (26 semanas)	NESINA 25 mg + metformina	Placebo + metformin
	N=199	N=97
General (%)	14 (7.0)	5 (5.2)
Severo (%)†	0	1 (1)
Comparado con glipizida (52 semanas)	NESINA 25 mg	Glipizida
	N=222	N=219
General (%)	12 (5.4)	57 (26)
Severo (%)†	0	3 (1.4)
Complementaria a metformina (26 semanas)	NESINA 25 mg	Metformina 500 mg dos veces al día
	N=112	N=109

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



General (%)	2 (1.8)	2 (1.8)
Severo (%)†	0	0
Complementaria a metformina comparado con glipizida (52 semanas)	NESINA 25 mg + metformina	Glipizida + metformina
	N=877	N=869
General (%)	12 (1.4)	207 (23.8)
Severo (%)†	0	4 (0.5)

Las reacciones adversas de hipoglucemia se basan en todos los reportes sintomáticos y asintomáticos de hipoglucemia; no fue necesario medir la glucosa simultáneamente; método de análisis de población con intención de tratar.

Se definieron como eventos severos de hipoglucemia los eventos que requirieron asistencia médica o que presentaron niveles de depresión o pérdida de conciencia o ataques.

Signos vitales

No se observaron cambios clínicamente importantes en los signos vitales o en los electrocardiogramas de los pacientes tratados con NESINA.

Pruebas de laboratorio

No se observaron cambios clínicamente importantes en hematología, química sérica o urinálisis en pacientes tratados con NESINA

Experiencia poscomercial

Las siguientes reacciones adversas fueron identificadas durante el uso poscomercial de NESINA fuera de Estados Unidos. Debido a que estas reacciones se reportaron de manera voluntaria por parte de una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible estimar de forma confiable la frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Las reacciones de hipersensibilidad incluyen anafilaxis, angioedema, salpullido, urticaria y reacciones adversas severas de tipo cutáneo, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson, elevaciones de enzimas hepáticas, insuficiencia hepática fulminante y pancreatitis aguda.

OPCIÓN #2

Resumen del perfil de seguridad

La información que se proporciona está basada en un total de 9,404 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, incluyendo 3,749 pacientes tratados con 25 mg de alogliptina y 2,476 pacientes tratados con 12.5 mg de alogliptina, que participaron en un estudio clínico de fase 2

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



o en 12 estudios clínicos de fase 3 a doble ciego, controlados con placebo o con medicamento activo. Estos estudios evaluaron los efectos de la alogliptina en el control glucémico y su seguridad como monoterapia, como terapia combinada inicial con metformina o unatiazolidinediona, y como terapia complementaria a metformina o a una sulfonilurea o a una tiazolidinediona (con o sin metformina o una sulfonilurea), o insulina (con o sin metformina). En este análisis de datos combinados, la reacción adversa más común fue prurito. La seguridad de la alogliptina entre los adultos mayores (≥ 65 años de edad) y los adultos (< 65 años de edad) fue similar.

Lista tabulada de reacciones adversas

En los estudios clínicos controlados, de fase 3, pivotaes, combinados, con alogliptina como monoterapia y como terapia complementaria combinada, en donde participaron 5,658 pacientes, las reacciones adversas que se observaron se enlistan más adelante (Tabla 1).

Las reacciones adversas se enlistan por grupo sistémico y frecuencia. Las frecuencias se definen como muy comunes ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/10$ a $< 1/10$); no común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10,000$); desconocidas (no se pueden estimar con datos disponibles).

Tabla 1: Reacciones adversas observadas en estudios clínicos controlados de fase 3, pivotaes, combinados	
Grupo sistémico Reacción adversa	Frecuencia de reacciones adversas
<i>Infecciones e infestaciones</i> Infecciones de las vías respiratorias superiores Nasofaringitis	Común Común
<i>Trastornos del sistema nervioso</i> Cefalea	Común
<i>Trastornos gastrointestinales</i> Dolor abdominal Enfermedad de reflujo gastroesofágico	Común Común
<i>Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo</i> Prurito Salpullido	Común Común

Experiencia poscomercial

La Tabla 2 muestra reacciones adversas adicionales que se han reportado de forma espontánea tras la comercialización del medicamento.

Tabla 2: Reacciones adversas reportadas espontáneamente tras la comercialización de alogliptina	
Grupo sistémico	Frecuencia de reacciones adversas

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacción adversa	
<i>Trastornos del sistema inmunitario</i> Hipersensibilidad	Se desconoce
<i>Trastornos gastrointestinales</i> Pancreatitis aguda	Se desconoce
<i>Trastornos hepatobiliares</i> Disfunción hepática, incluyendo insuficiencia hepática	Se desconoce
<i>Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo</i> Padecimientos exfoliativos de la piel,	Se desconoce
incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson Angioedema Urticaria	Se desconoce Se desconoce

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora solicita al interesado aclarar la información de seguridad respecto a las opciones de texto (opcion 1- opción 2).

3.1.9.4. ACETAMINOFÉN 325MG + FOSFATO DE CODEÍNA 30 MG TABLETAS

Expediente : 59227
Radicado : 20191121067
Fecha : 26/06/2019
Interesado : Winthrop Pharmaceuticals de Colombia S.A.

Composición:

Forma farmacéutica:

Indicaciones:

Analgésico moderadamente narcótico en trastornos dolorosos como cefaleas, dismenorrea, procesos con algias musculo-esqueleticas y neuralgias, ejerce accion antipiretica

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes. Deficiencia conocida de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa. Síndrome de gilbert. El uso de codeína se contraindica en niños en los que

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pueda existir un compromiso de la respiración como es el caso de trastornos neuromusculares, patología respiratoria o cardíaca grave, infecciones pulmonares o de vías aéreas superiores, trauma múltiple o aquellos niños que hayan sido sometidos a procedimientos quirúrgicos extensos. La codeína se contraindica en pacientes menores de 18 años que vayan a ser intervenidos de amigdalectomía / adenoidectomía para el manejo del síndrome de apnea obstructiva del sueño. Mujeres durante la lactancia.

Precauciones y advertencias:

Se administrará con precaución en pacientes con trastornos de la función hepática y/o renal, anemia, ascitis, toxemia del embarazo, shock hipovolémico o séptico, depresión del sistema nervioso, insuficiencia cardiorrespiratoria crónica, otras enfermedades cardíacas o pulmonares, en pacientes debilitados y ancianos, con lesiones intra craneanas, hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, e hipertrofia prostática. Extrema precaución en pacientes con anoxia, depresión respiratoria, convulsiones, alcoholismo agudo, hipotiroidismo, asma bronquial, epoc.

Al igual que con todos los analgésicos deben evitarse tratamientos muy prolongados. La administración del preparado está supeditada a la aparición de los síntomas dolorosos. A medida que éstos desaparezcan, deberá suspenderse esta medicación. No exceder la dosis recomendada.

Se recomienda precaución en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, debido a que se han descrito ligeras reacciones broncoespásticas con paracetamol (reacción cruzada) en estos pacientes, aunque solo se manifestaron en el 5% de los ensayados. La utilización de acetaminofén en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas al día), puede producir daño hepático.

En alcohólicos crónicos no se debe administrar más de 2 g/día de acetaminofén

En caso de trauma craneal y presión intracraneal elevada la codeína puede aumentar la presión del líquido cefalorraquídeo

Solo deben ser utilizados para el tratamiento del dolor agudo moderado a severo en pacientes mayores de 12 años de edad, cuando no se consideren adecuados otros analgésicos como el paracetamol o el ibuprofeno. La codeína deberá utilizarse en niños mayores de 12 años a la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible. La dosis podrá repartirse hasta en 4 tomas diarias, administradas a intervalos no inferiores a 6 horas. La duración total del tratamiento deberá limitarse a 3 días. Se deberá informar a los pacientes o sus cuidadores para que consulten a su médico si al cabo de los tres días no se ha alcanzado alivio sintomático del dolor, o si presentan señales de alarma.

Advertencias:

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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."

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 advertencias y precauciones
- Modificación de Interacciones
- Información prescriptiva Versión CCDS V.4.0 LRC-16-may-2019. Fecha de revisión: 12-jun-2019.

Nueva dosificación:

Posología y forma de administración

Adultos y niños mayores de 12 años

En general, se recomienda 1 tableta cada 6 horas. La dosis máxima diaria será de 4 tabletas. La ingestión de las tabletas puede ayudarse con un poco de agua u otro líquido no alcohólico.

La posología se debe calcular por la dosis máxima permitida de codeína en adultos: 120 mg/día

Vía de Administración: Oral

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al acetaminofén, codeína o a cualquiera de los excipientes.

Insuficiencia hepatocelular grave.

Deficiencia conocida de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa.

Síndrome de Gilbert.

El uso de codeína se contraindica en niños en los que pueda existir un compromiso de la respiración como es el caso de trastornos neuromusculares, patología respiratoria o cardiaca

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



grave, infecciones pulmonares o de vías aéreas superiores, trauma múltiple o aquellos niños que hayan sido sometidos a procedimientos quirúrgicos extensos.

En pacientes menores de 18 años que vayan a ser intervenidos de amigdalectomía/adenoidectomía para el manejo del síndrome de apnea obstructiva del sueño, debido a un riesgo de desarrollar reacciones adversas graves con riesgo para la vida.

Insuficiencia respiratoria.

Ataque agudo de asma.

Mujeres durante la lactancia.

En caso de parto próximo o en caso de riesgo de parto prematuro.

En pacientes que se sepa que son metabolizadores ultra rápidos del CYP2D6.

Nuevas advertencias y precauciones:

Se administrará con precaución en pacientes con trastornos de la función hepática y/o renal, anemia, ascitis, toxemia del embarazo, shock hipovolémico o séptico, depresión del sistema nervioso, insuficiencia cardiorrespiratoria crónica, otras enfermedades cardíacas o pulmonares, en pacientes debilitados y ancianos, con lesiones intracraneanas, hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, e hipertrofia prostática. Extrema precaución en pacientes con anoxia, depresión respiratoria, convulsiones, alcoholismo agudo, hipotiroidismo, asma bronquial, EPOC.

Al igual que con todos los analgésicos deben evitarse tratamientos muy prolongados. La administración del preparado está supeditada a la aparición de los síntomas dolorosos. A medida que éstos desaparezcan, deberá suspenderse esta medicación. No exceder la dosis recomendada.

Advertencias y precauciones de empleo relacionadas con codeína:

Riesgo por el uso concomitante de opioides y benzodiazepinas

El uso concomitante de opioides, incluida la codeína, con benzodiazepinas puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, reserve la prescripción concomitante de opioides y benzodiazepinas para los pacientes en los cuales las opciones de tratamiento alternativas son inadecuadas.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si se toma la decisión de prescribir codeína concomitantemente con benzodiazepinas, prescriba la dosis efectiva más baja y una duración mínima del uso concomitante. Siga de cerca a los pacientes para detectar signos y síntomas de sedación y depresión respiratoria.

Riesgos por el uso concomitante de opioides y alcohol

El uso concomitante de opioides, incluida la codeína, con alcohol puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. No se recomienda el uso concomitante con alcohol.

Metabolismo CYP2D6

La codeína se metaboliza por la enzima hepática CYP2D6 a morfina, su metabolito activo. Si un paciente tiene deficiencia o carece completamente de esta enzima, no se obtendrá un adecuado efecto analgésico. Las estimaciones indican que hasta un 7% de la población caucásica podría tener esta deficiencia.

Acetaminofén 325mg + fosfato de codeína 30 mg tabletas solo deben ser utilizado para el tratamiento del dolor agudo moderado a severo en pacientes mayores de 12 años de edad, cuando no se consideren adecuados otros analgésicos como el ibuprofeno.

La codeína deberá utilizarse en niños mayores de 12 años a la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible. La dosis podrá repartirse hasta en 4 tomas diarias, administradas a intervalos no inferiores a 6 horas. La duración total del tratamiento deberá limitarse a 3 días. Se deberá informar a los pacientes o sus cuidadores para que consulten a su médico si al cabo de los tres días no se ha alcanzado alivio sintomático del dolor, o si presentan señales de alarma.

Se han notificado casos de abuso con el uso de codeína, incluyendo casos en niños y adolescentes. Se recomienda especial precaución para el uso en niños, adolescentes, adultos jóvenes y en pacientes con antecedentes de abuso de drogas y/o alcohol.

Metabolizadores ultrarápidos

En metabolizadores ultra-rápidos de codeína/opiáceos hay un incremento en el riesgo de desarrollar toxicidad por opioides aún a dosis bajas.

La prevalencia de metabolizadores ultra-rápidos CYP2D6 difiere de acuerdo al grupo étnico y racial y ha sido estimada en 1.2%-2% en asiáticos, 1%-6.5% en caucásicos, 3,4%-6,5% en afroamericanos y 29% en africanos y Etiópe.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los síntomas de la intoxicación por opioides incluyen náuseas, vómito, constipación, pérdida del apetito y somnolencia. En los casos severos puede incluir síntomas de depresión circulatoria y respiratoria.

La codeína no está recomendada para el uso en niños en quienes la función respiratoria puede estar comprometida.

La codeína no se recomienda en niños de 12 a 18 años de edad con factores de riesgo que pueden aumentar su sensibilidad a los efectos depresores respiratorios de la codeína. Los factores de riesgo incluyen afecciones asociadas con la hipoventilación, como la apnea obstructiva del sueño, la obesidad y la enfermedad pulmonar.

El uso intensivo de analgésicos para aliviar dolores de cabeza o migrañas, especialmente en dosis altas, puede inducir dolores de cabeza que no deben tratarse con dosis mayores del medicamento. En tales casos, el analgésico no debe seguir tomándose sin consejo médico.

La administración de codeína a dosis altas y por un periodo prolongado, puede causar adicción.

La codeína tiene un potencial primario de dependencia. La tolerancia, la dependencia psicológica y física se desarrollan con el uso prolongado de dosis altas. Estas se expresan con síntomas de abstinencia después de la discontinuación del medicamento. Existe tolerancia cruzada con otros opioides. Se pueden esperar recaídas rápidas en pacientes con dependencia preexistente a opiáceos (incluidos aquellos en remisión).

La administración debe interrumpirse gradualmente después de tratamientos prolongados.

Acetaminofén 325 mg + Codeína 30 mg tabletas solo debe usarse después de una cuidadosa evaluación riesgo-beneficio en caso de:

- Dependencia a opioides
- Estreñimiento crónico.
- Afecciones con presión intracraneal elevada y traumatismo craneal. La codeína puede aumentar la presión del líquido cefalorraquídeo y puede aumentar el efecto depresor respiratorio. Al igual que otros narcóticos, causa reacciones adversas que pueden ocultar el curso clínico de los pacientes con lesiones en la cabeza.
- Conciencia deteriorada.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Función respiratoria comprometida (debido a enfisema, cifoescoliosis, obesidad severa) y enfermedad crónica obstructiva de las vías respiratorias.

Los pacientes que han tenido una colecistectomía deben ser tratados con precaución. La contracción del esfínter de Oddi puede causar síntomas similares a los del infarto de miocardio o intensificar los síntomas en pacientes con pancreatitis.

Use con precaución en pacientes con trastornos convulsivos.

La monitorización después del uso prolongado debe incluir hemograma, función hepática y función renal.

Acetaminofén 325 mg + Codeína 30 mg tabletas debe administrarse con precaución en ciertos pacientes, como aquellos con insuficiencia cardíaca, hepática o renal, hipotensión, hiperplasia prostática benigna, estenosis uretral, insuficiencia suprarrenal (enfermedad de Addison), hipotiroidismo, colitis crónica ulcerativa y enfermedades que se presentan con una capacidad respiratoria reducida, como enfisema, cifoescoliosis y obesidad severa.

Pacientes adultos

Las personas mayores pueden ser más sensibles a los efectos de este medicamento, especialmente a la depresión respiratoria. Los adultos mayores también son más propensos a sufrir hipertrofia, obstrucción prostática e insuficiencia renal relacionada con la edad. Tienen una mayor probabilidad de presentar efectos indeseables debido a la retención urinaria inducida por opioides.

Advertencias y precauciones de empleo relacionadas con acetaminofén:

Se recomienda precaución en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, debido a que se han descrito ligeras reacciones broncoespásticas con acetaminofén (reacción cruzada) en estos pacientes, aunque solo se manifestaron en el 5% de los ensayados. La utilización de acetaminofén en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas al día), puede producir daño hepático.

En alcohólicos crónicos no se debe administrar más de 2 g/día de acetaminofén en caso de trauma craneal y presión intracraneal elevada la codeína puede aumentar la presión del líquido cefalorraquídeo.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Es posible que se presente hepatotoxicidad con acetaminofén incluso a dosis terapéuticas, después de tratamientos de corta duración y en pacientes sin disfunción hepática pre-existente.

Reacciones adversas cutáneas severas:

Se han reportado reacciones cutáneas que amenazan la vida [Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y Necrolisis epidérmica tóxica (NET)] con el uso de Acetaminofén. Se debe informar a los pacientes los signos y síntomas y monitorear si se presentan reacciones cutáneas. Si aparecen signos o síntomas de SSJ y NET (por ejemplo, rash cutáneo progresivo, frecuentemente con ampollas o lesiones en las mucosas), se debe suspender inmediatamente el tratamiento con acetaminofén y buscar ayuda médica.

Para evitar el riesgo de sobredosis:

Compruebe que el paracetamol esté ausente en otros medicamentos que se tomen concomitantemente.

Se recomienda precaución en pacientes con sensibilidad subyacente a aspirina y/o a antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

Acetaminofén deberá utilizarse bajo vigilancia médica en pacientes con:

- Insuficiencia hepatocelular moderada a severa
- Insuficiencia renal grave
- Consumo crónico de alcohol incluyendo la suspensión reciente de su consumo.
- Reservas bajas de glutatión.

Nuevas Reacciones adversas

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), No conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Reacciones adversas relacionadas con acetaminofén

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy raras: Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia.

Acta No. 24 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

Frecuencia no conocida: Agranulocitosis, anemia hemolítica en particular en pacientes con deficiencia subyacente de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa.

Trastornos del sistema inmune:

Frecuencia no conocida: Shock anafiláctico, angioedema.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales

Frecuencia no conocida: Broncoespasmo.

Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos:

Muy raros: Eritema, uricaria, rash.

Frecuencia no conocida: Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, pustulosis exantemática aguda generalizada, erupción fija por medicamentos.

Trastornos hepatobiliares

Frecuencia no conocida: Hepatitis citolítica que puede llevar a falla hepática aguda.

Raras: Niveles aumentados de transaminasas hepáticas.

Muy raras: Hepatotoxicidad (ictericia).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Muy raras: Hipoglucemia.

Trastornos vasculares:

Raras: Hipotensión.

Trastornos renales y urinarios:

Muy raras: Piuria estéril (orina turbia), efectos renales adversos.

Reacciones adversas relacionadas con codeína

Las reacciones adversas a la codeína son, por lo general, raras, muy raras o no conocidas:

Trastornos del sistema nervioso:

Raras: Somnolencia

No conocida: convulsiones, dolor de cabeza, mareo, sedación.

Trastornos oculares:

No conocida: Miosis.

La coordinación visual-motora y la agudeza visual pueden verse afectadas en una forma dependiente de la dosis, a dosis elevadas o en pacientes particularmente sensibles.

Trastornos del oído y del laberinto:

Raras: Vértigo.

Acta No. 24 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: Tinnitus

Trastornos generales:

Raras: Malestar.

Muy raras: Fiebre.

Trastornos del sistema inmunológico:

Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad que oscilan, entre una simple erupción cutánea o una urticaria y shock anafiláctico.

Trastornos psiquiátricos:

No conocida: estado de confusión, disforia, euforia. El uso prolongado también puede causar dependencia al medicamento.

Trastornos gastrointestinales:

Raras: Estreñimiento, náuseas, vómito, boca seca.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

No conocida: prurito.

Trastornos renales y urinarios:

No conocida: retención urinaria.

Trastornos hepatobiliares:

Muy raras: Ictericia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Muy raras: Hipoglucemia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Raras: Broncoespasmo, depresión respiratoria.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy raras: Trombocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica

Trastornos vasculares:

No conocida: hipotensión.

Trastornos generales y en el lugar de administración:

No conocida: fatiga.

Nuevas Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Relacionadas con acetaminofén

El riesgo de toxicidad por acetaminofén puede aumentar en pacientes que reciben otros medicamentos potencialmente hepatotóxicos o medicamentos que inducen las enzimas microsomales, como ciertos antiepilépticos (por ejemplo, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, topiramato), rifampicina y alcohol. El metabolismo inducido lleva a una producción elevada del metabolito oxidativo hepatotóxico de acetaminofén. Si este metabolito excede la capacidad normal de unión de glutatión, se producirá hepatotoxicidad.

El acetaminofén puede aumentar el riesgo de sangrado en pacientes que toman warfarina y otros medicamentos antagonistas de la vitamina K. Se debe monitorear la coagulación apropiada y complicaciones de sangrado en aquellos pacientes que toman concomitantemente acetaminofén y anticoagulantes orales.

El acetaminofén se metaboliza intensamente en el hígado, por lo que puede interactuar con otros medicamentos que utilicen las mismas vías metabólicas o sean capaces de actuar, inhibiendo o induciendo, tales vías. Algunos de sus metabolitos son hepatotóxicos, por lo que la administración conjunta con potentes inductores enzimáticos (rifampicina, determinados anticonvulsivantes, etc.) puede conducir a reacciones de hepatotoxicidad, especialmente cuando se emplean dosis elevadas de acetaminofén.

Interacciones potencialmente más relevantes:

- Alcohol etílico: Potenciación de la toxicidad del acetaminofén, por posible inducción de la producción hepática de productos hepatotóxicos derivados del acetaminofén.
- Anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina): Posible potenciación del efecto anticoagulante, por inhibición de la síntesis hepática de factores de coagulación. No obstante, dada la aparentemente escasa relevancia clínica de esta interacción en la mayoría de los pacientes, se considera la alternativa terapéutica analgésica con salicilatos, cuando existe terapia con anticoagulantes. Sin embargo, la dosis y duración del tratamiento deben ser lo más bajo posibles, con monitorización periódica del INR.
- Anticolinérgicos (glicopirronio, propantelina): Disminución en la absorción del acetaminofén, con posible inhibición de su efecto, por la disminución de velocidad en el vaciado gástrico).
- Anticonceptivos hormonales/estrógenos: disminución de los niveles plasmáticos de acetaminofén, con posible inhibición de su efecto, por posible inducción de su metabolismo.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, metilfenobarbital, primidona): Disminución de la biodisponibilidad del acetaminofén así como potenciación de la hepatotoxicidad a sobredosis debido a la inducción del metabolismo hepático.
- Carbón activado: Disminuye la absorción del acetaminofén cuando se administra inmediatamente después de una sobredosis.
- Cloranfenicol: Potenciación de la toxicidad del cloranfenicol, por posible inhibición de su metabolismo hepático.
- Isoniazida: Disminución del aclaramiento de acetaminofén, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad, por inhibición de su metabolismo hepático.
- Lamotrigina: Disminución de la biodisponibilidad de lamotrigina, con posible reducción de su efecto, por posible inducción de su metabolismo hepático.
- Metoclopramida y domeridona: Aumentan la absorción del acetaminofén en el intestino delgado, por el efecto de estos medicamentos sobre el vaciado gástrico.
- Probenecid: Incrementa la semivida plasmática del acetaminofén, al disminuir la degradación y excreción urinaria de sus metabolitos.
- Propanolol: Aumento de los niveles plasmáticos de acetaminofén, por posible inhibición de su metabolismo hepático,
- Resinas de intercambio iónico (colestiramina): Disminución en la absorción del acetaminofén, con posible inhibición de su efecto, por fijación del acetaminofén en intestino. En general, si es posible debe haber un intervalo de más de 2 horas entre la toma de la resina y la toma de acetaminofén.
- Rifampicina: Aumento del aclaramiento del acetaminofén y formación de metabolitos hepatotóxicos de éste, por posible inducción de su metabolismo hepático. Zidovudina: Aunque se ha descrito una posible potenciación de la toxicidad de la zidovudina (neutropenia, hepatotoxicidad) en pacientes aislados, no parece que exista ninguna interacción de carácter cinético entre ambos medicamentos.
- Interferencias con pruebas de diagnóstico: El acetaminofén puede alterar los valores de las determinaciones analíticas de ácido úrico y glucosa.
- La coadministración de acetaminofén y flucoxacilina puede producir acidosis metabólica, especialmente en pacientes que presentan factores de riesgo de disminución de glutatión tales como sepsis, malnutrición o alcoholismo crónico

Relacionadas con codeína

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Los pacientes que toman otros analgésicos narcóticos, antitusivos, antihipertensivos, antihistamínicos, antipsicóticos, agentes anti-ansiedad u otros depresores del sistema nervioso central (incluyendo el alcohol) de forma concomitante con este medicamento pueden presentar depresión aditiva del sistema nervioso central.
- Benzodiazepinas y opioides: el uso concomitante de benzodiazepinas y opioides incrementa el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma, y muerte debido a los efectos aditivos de la depresión del sistema nervioso central. Limite la dosis y duración del uso concomitante de benzodiazepinas y opioides.
- Antidepresivos tricíclicos: Una depresión respiratoria inducida por codeína puede ser potenciada por antidepresivos tricíclicos (imipramina, amitriptilina).
- Inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO): La administración concomitante de IMAO (por ejemplo, tranilcipromina) puede potenciar los efectos nerviosos centrales y otros efectos secundarios de gravedad impredecible.
- Acetaminofén 325mg + fosfato de codeína 30 mg tabletas no debe utilizarse dentro de las dos semanas posteriores a la interrupción del tratamiento con IMAO.
- Fármacos antidiarreicos antiperistálticos: El uso concomitante de codeína con fármacos antidiarreicos antiperistálticos puede aumentar el riesgo de estreñimiento severo y depresión del SNC.
- Agonistas-antagonistas morfínicos: El uso concomitante de codeína con un agonista parcial (por ejemplo, buprenorfina) o antagonista (por ejemplo, naltrexona) puede precipitar o retrasar los efectos de la codeína. Puede presentarse disminución del efecto analgésico por bloqueo competitivo de los receptores, con riesgo de aparición de síndrome de abstinencia.
- Alcohol: el uso concomitante de alcohol y opioides incrementa el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma, y muerte debido al efecto aditivo de la depresión del sistema nervioso central. El alcohol potencia el efecto sedante de los analgésicos morfínicos. La alteración del estado de alerta puede hacer peligrosa la conducción de vehículos o la utilización de maquinaria. Evitar la ingesta de bebidas alcohólicas y de medicamentos que contengan alcohol.
- Otros depresores del sistema nervioso central (antidepresivos, sedantes, antihistamínicos H1 sedantes, ansiolíticos e hipnóticos neurolépticos, clonidina y relacionados, talidomida): potenciación de la depresión central. La alteración del estado de alerta puede hacer peligrosa la conducción de vehículos o la utilización de maquinaria.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Otros analgésicos morfínicos, barbitúricos, benzodicepinas: riesgo mayor depresión respiratoria, que puede ser fatal en caso de sobredosis.
- Inhibidores del CYP2D6: La codeína se metaboliza por la enzima hepática CYP2D6 a morfina, su metabolito activo. Los medicamentos que inhiben la actividad del CYP2D6 pueden reducir el efecto analgésico de codeína.
Los pacientes que toman codeína e inhibidores moderados a fuertes del CYP2D6 (como quinidina, fluoxetina, paroxetina, bupropion, cinacalcet, metadona) deben ser monitoreados adecuadamente en cuanto a la reducción de la eficacia y a los signos y síntomas de abstinencia. Si es necesario, se debe considerar un ajuste en el tratamiento.
- Inductores del CYP3A4: Los medicamentos que inducen la actividad del CYP3A4 pueden reducir el efecto analgésico de la codeína. Los pacientes que toman codeína e inductores del CYP3A4 (como rifampicina) deben ser monitoreados adecuadamente en cuanto a los signos y síntomas de abstinencia. Si es necesario, se debe considerar un ajuste en el tratamiento.

Nuevas interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Relacionadas con acetaminofén

El riesgo de toxicidad por acetaminofén puede aumentar en pacientes que reciben otros medicamentos potencialmente hepatotóxicos o medicamentos que inducen las enzimas microsomales, como ciertos antiepilépticos (por ejemplo, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, topiramato), rifampicina y alcohol. El metabolismo inducido lleva a una producción elevada del metabolito oxidativo hepatotóxico de acetaminofén. Si este metabolito excede la capacidad normal de unión de glutatión, se producirá hepatotoxicidad.

El acetaminofén puede aumentar el riesgo de sangrado en pacientes que toman warfarina y otros medicamentos antagonistas de la vitamina K. Se debe monitorear la coagulación apropiada y complicaciones de sangrado en aquellos pacientes que toman concomitantemente acetaminofén y anticoagulantes orales.

El acetaminofén se metaboliza intensamente en el hígado, por lo que puede interactuar con otros medicamentos que utilicen las mismas vías metabólicas o sean capaces de actuar, inhibiendo o induciendo, tales vías. Algunos de sus metabolitos son hepatotóxicos, por lo que la administración conjunta con potentes inductores enzimáticos (rifampicina, determinados anticonvulsivantes, etc.) puede conducir a reacciones de hepatotoxicidad, especialmente cuando se emplean dosis elevadas de acetaminofén.

Interacciones potencialmente más relevantes:

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Alcohol etílico: Potenciación de la toxicidad del acetaminofén, por posible inducción de la producción hepática de productos hepatotóxicos derivados del acetaminofén.
- Anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina): Posible potenciación del efecto anticoagulante, por inhibición de la síntesis hepática de factores de coagulación. No obstante, dada la aparentemente escasa relevancia clínica de esta interacción en la mayoría de los pacientes, se considera la alternativa terapéutica analgésica con salicilatos, cuando existe terapia con anticoagulantes. Sin embargo, la dosis y duración del tratamiento deben ser lo más bajo posibles, con monitorización periódica del INR.
- Anticolinérgicos (glicopirronio, propantelina): Disminución en la absorción del acetaminofén, con posible inhibición de su efecto, por la disminución de velocidad en el vaciado gástrico).
- Anticonceptivos hormonales/estrógenos: disminución de los niveles plasmáticos de acetaminofén, con posible inhibición de su efecto, por posible inducción de su metabolismo.
- Anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, metilfenobarbital, primidona): Disminución de la biodisponibilidad del acetaminofén así como potenciación de la hepatotoxicidad a sobredosis debido a la inducción del metabolismo hepático.
- Carbón activado: Disminuye la absorción del acetaminofén cuando se administra inmediatamente después de una sobredosis.
- Cloranfenicol: Potenciación de la toxicidad del cloranfenicol, por posible inhibición de su metabolismo hepático.
- Isoniazida: Disminución del aclaramiento de acetaminofén, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad, por inhibición de su metabolismo hepático.
- Lamotrigina: Disminución de la biodisponibilidad de lamotrigina, con posible reducción de su efecto, por posible inducción de su metabolismo hepático.
- Metoclopramida y domperidona: Aumentan la absorción del acetaminofén en el intestino delgado, por el efecto de estos medicamentos sobre el vaciado gástrico.
- Probenecid: Incrementa la semivida plasmática del acetaminofén, al disminuir la degradación y excreción urinaria de sus metabolitos.
- Propranolol: Aumento de los niveles plasmáticos de acetaminofén, por posible inhibición de su metabolismo hepático

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Resinas de intercambio iónico (colestiramina): Disminución en la absorción del acetaminofén, con posible inhibición de su efecto, por fijación del acetaminofén en intestino. En general, si es posible debe haber un intervalo de más de 2 horas entre la toma de la resina y la toma de acetaminofén.
- Rifampicina: Aumento del aclaramiento del acetaminofén y formación de metabolitos hepatotóxicos de éste, por posible inducción de su metabolismo hepático. Zidovudina: Aunque se ha descrito una posible potenciación de la toxicidad de la zidovudina (neutropenia, hepatotoxicidad) en pacientes aislados, no parece que exista ninguna interacción de carácter cinético entre ambos medicamentos.
- Interferencias con pruebas de diagnóstico: El acetaminofén puede alterar los valores de las determinaciones analíticas de ácido úrico y glucosa.
- La coadministración de acetaminofén y flucoxacilina puede producir acidosis metabólica, especialmente en pacientes que presentan factores de riesgo de disminución de glutatión tales como sepsis, malnutrición o alcoholismo crónico.

Relacionadas con codeína

- Los pacientes que toman otros analgésicos narcóticos, antitusivos, antihipertensivos, antihistamínicos, antipsicóticos, agentes anti-ansiedad u otros depresores del sistema nervioso central (incluyendo el alcohol) de forma concomitante con este medicamento pueden presentar depresión aditiva del sistema nervioso central.
- Benzodiazepinas y opioides: el uso concomitante de benzodiazepinas y opioides incrementa el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma, y muerte debido a los efectos aditivos de la depresión del sistema nervioso central. Limite la dosis y duración del uso concomitante de benzodiazepinas y opioides.
- Antidepresivos tricíclicos: Una depresión respiratoria inducida por codeína puede ser potenciada por antidepresivos tricíclicos (imipramina, amitriptilina).
- Inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO): La administración concomitante de IMAO (por ejemplo, tranilcipromina) puede potenciar los efectos nerviosos centrales y otros efectos secundarios de gravedad impredecible.
Acetaminofén 325mg + fosfato de codeína 30 mg tabletas no debe utilizarse dentro de las dos semanas posteriores a la interrupción del tratamiento con IMAO.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Fármacos antidiarreicos antiperistálticos: El uso concomitante de codeína con fármacos antidiarreicos antiperistálticos puede aumentar el riesgo de estreñimiento severo y depresión del SNC.
- Agonistas-antagonistas morfínicos: El uso concomitante de codeína con un agonista parcial (por ejemplo, buprenorfina) o antagonista (por ejemplo, naltrexona) puede precipitar o retrasar los efectos de la codeína. Puede presentarse disminución del efecto analgésico por bloqueo competitivo de los receptores, con riesgo de aparición de síndrome de abstinencia.
- Alcohol: el uso concomitante de alcohol y opioides incrementa el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma, y muerte debido al efecto aditivo de la depresión del sistema nervioso central. El alcohol potencia el efecto sedante de los analgésicos morfínicos. La alteración del estado de alerta puede hacer peligrosa la conducción de vehículos o la utilización de maquinaria. Evitar la ingesta de bebidas alcohólicas y de medicamentos que contengan alcohol.
- Otros depresores del sistema nervioso central (antidepresivos, sedantes, antihistamínicos H1 sedantes, ansiolíticos e hipnóticos neurolépticos, clonidina y relacionados, talidomida): potenciación de la depresión central. La alteración del estado de alerta puede hacer peligrosa la conducción de vehículos o la utilización de maquinaria.
- Otros analgésicos morfínicos, barbitúricos, benzodiacepinas: riesgo mayor depresión respiratoria, que puede ser fatal en caso de sobredosis.
- Inhibidores del CYP2D6: La codeína se metaboliza por la enzima hepática CYP2D6 a morfina, su metabolito activo. Los medicamentos que inhiben la actividad del CYP2D6 pueden reducir el efecto analgésico de codeína.

Los pacientes que toman codeína e inhibidores moderados a fuertes del CYP2D6 (como quinidina, fluoxetina, paroxetina, bupropion, cinacalcet, metadona) deben ser monitoreados adecuadamente en cuanto a la reducción de la eficacia y a los signos y síntomas de abstinencia. Si es necesario, se debe considerar un ajuste en el tratamiento.

- Inductores del CYP3A4: Los medicamentos que inducen la actividad del CYP3A4 pueden reducir el efecto analgésico de la codeína. Los pacientes que toman codeína e inductores del CYP3A4 (como rifampicina) deben ser monitoreados adecuadamente en cuanto a los signos y síntomas de abstinencia. Si es necesario, se debe considerar un ajuste en el tratamiento.

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

Acta No. 24 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**
- **Modificación de advertencias y precauciones**
- **Modificación de Interacciones**
- **Información prescriptiva Versión CCDS V.4.0 LRC-16-may-2019. Fecha de revisión: 12-jun-2019.**

Nueva dosificación:

Posología y forma de administración

Adultos y niños mayores de 12 años

En general, se recomienda 1 tableta cada 6 horas. La dosis máxima diaria será de 4 tabletas. La ingestión de las tabletas puede ayudarse con un poco de agua u otro líquido no alcohólico.

La posología se debe calcular por la dosis máxima permitida de codeína en adultos: 120 mg/día

Vía de Administración: Oral

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al acetaminofén, codeína o a cualquiera de los excipientes.

Insuficiencia hepatocelular grave.

Deficiencia conocida de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa.

Síndrome de Gilbert.

El uso de codeína se contraindica en niños en los que pueda existir un compromiso de la respiración como es el caso de trastornos neuromusculares, patología respiratoria o cardiaca grave, infecciones pulmonares o de vías aéreas superiores, trauma múltiple o aquellos niños que hayan sido sometidos a procedimientos quirúrgicos extensos.

En pacientes menores de 18 años que vayan a ser intervenidos de amigdalectomía/adenoidectomía para el manejo del síndrome de apnea obstructiva del sueño, debido a un riesgo de desarrollar reacciones adversas graves con riesgo para la vida.

Acta No. 24 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

Insuficiencia respiratoria.

Ataque agudo de asma.

Mujeres durante la lactancia.

En caso de parto próximo o en caso de riesgo de parto prematuro.

En pacientes que se sepa que son metabolizadores ultra rápidos del CYP2D6.

Nuevas advertencias y precauciones:

Se administrará con precaución en pacientes con trastornos de la función hepática y/o renal, anemia, ascitis, toxemia del embarazo, shock hipovolémico o séptico, depresión del sistema nervioso, insuficiencia cardiorespiratoria crónica, otras enfermedades cardíacas o pulmonares, en pacientes debilitados y ancianos, con lesiones intracraneanas, hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, e hipertrofia prostática. Extrema precaución en pacientes con anoxia, depresión respiratoria, convulsiones, alcoholismo agudo, hipotiroidismo, asma bronquial, EPOC.

Al igual que con todos los analgésicos deben evitarse tratamientos muy prolongados. La administración del preparado está supeditada a la aparición de los síntomas dolorosos. A medida que éstos desaparezcan, deberá suspenderse esta medicación. No exceder la dosis recomendada.

Advertencias y precauciones de empleo relacionadas con codeína:

Riesgo por el uso concomitante de opioides y benzodiazepinas

El uso concomitante de opioides, incluida la codeína, con benzodiazepinas puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, reserve la prescripción concomitante de opioides y benzodiazepinas para los pacientes en los cuales las opciones de tratamiento alternativas son inadecuadas.

Si se toma la decisión de prescribir codeína concomitantemente con benzodiazepinas, prescriba la dosis efectiva más baja y una duración mínima del uso concomitante. Siga de cerca a los pacientes para detectar signos y síntomas de sedación y depresión respiratoria.

Acta No. 24 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





Riesgos por el uso concomitante de opioides y alcohol

El uso concomitante de opioides, incluida la codeína, con alcohol puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. No se recomienda el uso concomitante con alcohol.

Metabolismo CYP2D6

La codeína se metaboliza por la enzima hepática CYP2D6 a morfina, su metabolito activo. Si un paciente tiene deficiencia o carece completamente de esta enzima, no se obtendrá un adecuado efecto analgésico. Las estimaciones indican que hasta un 7% de la población caucásica podría tener esta deficiencia.

Acetaminofén 325mg + fosfato de codeína 30 mg tabletas solo deben ser utilizado para el tratamiento del dolor agudo moderado a severo en pacientes mayores de 12 años de edad, cuando no se consideren adecuados otros analgésicos como el ibuprofeno.

La codeína deberá utilizarse en niños mayores de 12 años a la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible. La dosis podrá repartirse hasta en 4 tomas diarias, administradas a intervalos no inferiores a 6 horas. La duración total del tratamiento deberá limitarse a 3 días. Se deberá informar a los pacientes o sus cuidadores para que consulten a su médico si al cabo de los tres días no se ha alcanzado alivio sintomático del dolor, o si presentan señales de alarma.

Se han notificado casos de abuso con el uso de codeína, incluyendo casos en niños y adolescentes. Se recomienda especial precaución para el uso en niños, adolescentes, adultos jóvenes y en pacientes con antecedentes de abuso de drogas y/o alcohol.

Metabolizadores ultrarápidos

En metabolizadores ultra-rápidos de codeína/opiáceos hay un incremento en el riesgo de desarrollar toxicidad por opioides aún a dosis bajas.

La prevalencia de metabolizadores ultra-rápidos CYP2D6 difiere de acuerdo al grupo étnico y racial y ha sido estimada en 1.2%-2% en asiáticos, 1%-6.5% en caucásicos, 3,4%-6,5% en afroamericanos y 29% en africanos y Etiópe.

Los síntomas de la intoxicación por opioides incluyen náuseas, vómito, constipación, pérdida del apetito y somnolencia. En los casos severos puede incluir síntomas de depresión circulatoria y respiratoria.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La codeína no está recomendada para el uso en niños en quienes la función respiratoria puede estar comprometida.

La codeína no se recomienda en niños de 12 a 18 años de edad con factores de riesgo que pueden aumentar su sensibilidad a los efectos depresores respiratorios de la codeína. Los factores de riesgo incluyen afecciones asociadas con la hipoventilación, como la apnea obstructiva del sueño, la obesidad y la enfermedad pulmonar.

El uso intensivo de analgésicos para aliviar dolores de cabeza o migrañas, especialmente en dosis altas, puede inducir dolores de cabeza que no deben tratarse con dosis mayores del medicamento. En tales casos, el analgésico no debe seguir tomándose sin consejo médico.

La administración de codeína a dosis altas y por un periodo prolongado, puede causar adicción.

La codeína tiene un potencial primario de dependencia. La tolerancia, la dependencia psicológica y física se desarrollan con el uso prolongado de dosis altas. Estas se expresan con síntomas de abstinencia después de la discontinuación del medicamento. Existe tolerancia cruzada con otros opioides. Se pueden esperar recaídas rápidas en pacientes con dependencia preexistente a opiáceos (incluidos aquellos en remisión).

La administración debe interrumpirse gradualmente después de tratamientos prolongados.

Acetaminofén 325 mg + Codeína 30 mg tabletas solo debe usarse después de una cuidadosa evaluación riesgo-beneficio en caso de:

- Dependencia a opioides
- Estreñimiento crónico.
- Afecciones con presión intracraneal elevada y traumatismo craneal. La codeína puede aumentar la presión del líquido cefalorraquídeo y puede aumentar el efecto depresor respiratorio. Al igual que otros narcóticos, causa reacciones adversas que pueden ocultar el curso clínico de los pacientes con lesiones en la cabeza.
- Conciencia deteriorada.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Función respiratoria comprometida (debido a enfisema, cifoescoliosis, obesidad severa) y enfermedad crónica obstructiva de las vías respiratorias.**

Los pacientes que han tenido una colecistectomía deben ser tratados con precaución. La contracción del esfínter de Oddi puede causar síntomas similares a los del infarto de miocardio o intensificar los síntomas en pacientes con pancreatitis.

Use con precaución en pacientes con trastornos convulsivos.

La monitorización después del uso prolongado debe incluir hemograma, función hepática y función renal.

Acetaminofén 325 mg + Codeína 30 mg tabletas debe administrarse con precaución en ciertos pacientes, como aquellos con insuficiencia cardíaca, hepática o renal, hipotensión, hiperplasia prostática benigna, estenosis uretral, insuficiencia suprarrenal (enfermedad de Addison), hipotiroidismo, colitis crónica ulcerativa y enfermedades que se presentan con una capacidad respiratoria reducida, como enfisema, cifoescoliosis y obesidad severa.

Pacientes adultos

Las personas mayores pueden ser más sensibles a los efectos de este medicamento, especialmente a la depresión respiratoria. Los adultos mayores también son más propensos a sufrir hipertrofia, obstrucción prostática e insuficiencia renal relacionada con la edad. Tienen una mayor probabilidad de presentar efectos indeseables debido a la retención urinaria inducida por opioides.

Advertencias y precauciones de empleo relacionadas con acetaminofén:

Se recomienda precaución en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, debido a que se han descrito ligeras reacciones broncoespásticas con acetaminofén (reacción cruzada) en estos pacientes, aunque solo se manifestaron en el 5% de los ensayados. La utilización de acetaminofén en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas al día), puede producir daño hepático.

En alcohólicos crónicos no se debe administrar más de 2 g/día de acetaminofén en caso de trauma craneal y presión intracraneal elevada la codeína puede aumentar la presión del líquido cefalorraquídeo.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Es posible que se presente hepatotoxicidad con acetaminofén incluso a dosis terapéuticas, después de tratamientos de corta duración y en pacientes sin disfunción hepática pre-existente.

Reacciones adversas cutáneas severas:

Se han reportado reacciones cutáneas que amenazan la vida [Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y Necrolisis epidérmica tóxica (NET)] con el uso de Acetaminofén. Se debe informar a los pacientes los signos y síntomas y monitorear si se presentan reacciones cutáneas. Si aparecen signos o síntomas de SSJ y NET (por ejemplo, rash cutáneo progresivo, frecuentemente con ampollas o lesiones en las mucosas), se debe suspender inmediatamente el tratamiento con acetaminofén y buscar ayuda médica.

Para evitar el riesgo de sobredosis:

Compruebe que el paracetamol esté ausente en otros medicamentos que se tomen concomitantemente.

Se recomienda precaución en pacientes con sensibilidad subyacente a aspirina y/o a antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

Acetaminofén deberá utilizarse bajo vigilancia médica en pacientes con:

- Insuficiencia hepatocelular moderada a severa
- Insuficiencia renal grave
- Consumo crónico de alcohol incluyendo la suspensión reciente de su consumo.
- Reservas bajas de glutatión.

Nuevas Reacciones adversas

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), No conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Reacciones adversas relacionadas con acetaminofén

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Acta No. 24 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 raras: Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia.

Frecuencia no conocida: Agranulocitosis, anemia hemolítica en particular en pacientes con deficiencia subyacente de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa.

Trastornos del sistema inmune:

Frecuencia no conocida: Shock anafiláctico, angioedema.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales

Frecuencia no conocida: Broncoespasmo.

Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos:

Muy raros: Eritema, uricaria, rash.

Frecuencia no conocida: Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, pustulosis exantemática aguda generalizada, erupción fija por medicamentos.

Trastornos hepatobiliares

Frecuencia no conocida: Hepatitis citolítica que puede llevar a falla hepática aguda.

Raras: Niveles aumentados de transaminasas hepáticas.

Muy raras: Hepatotoxicidad (ictericia).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Muy raras: Hipoglucemia.

Trastornos vasculares:

Raras: Hipotensión.

Trastornos renales y urinarios:

Muy raras: Piuria estéril (orina turbia), efectos renales adversos.

Reacciones adversas relacionadas con codeína

Las reacciones adversas a la codeína son, por lo general, raras, muy raras o no conocidas:

Trastornos del sistema nervioso:

Raras: Somnolencia

No conocida: convulsiones, dolor de cabeza, mareo, sedación.

Trastornos oculares:

No conocida: Miosis.

La coordinación visual-motora y la agudeza visual pueden verse afectadas en una forma dependiente de la dosis, a dosis elevadas o en pacientes particularmente sensibles.

Acta No. 24 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 oído y del laberinto:

Raras: Vértigo.

No conocida: Tinnitus

Trastornos generales:

Raras: Malestar.

Muy raras: Fiebre.

Trastornos del sistema inmunológico:

Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad que oscilan, entre una simple erupción cutánea o una urticaria y shock anafiláctico.

Trastornos psiquiátricos:

No conocida: estado de confusión, disforia, euforia. El uso prolongado también puede causar dependencia al medicamento.

Trastornos gastrointestinales:

Raras: Estreñimiento, náuseas, vómito, boca seca.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

No conocida: prurito.

Trastornos renales y urinarios:

No conocida: retención urinaria.

Trastornos hepatobiliares:

Muy raras: Ictericia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Muy raras: Hipoglucemia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Raras: Broncoespasmo, depresión respiratoria.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy raras: Trombocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica

Trastornos vasculares:

No conocida: hipotensión.

Trastornos generales y en el lugar de administración:

No conocida: fatiga.

Acta No. 24 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 medicamentos y otras formas de interacción

Relacionadas con acetaminofén

El riesgo de toxicidad por acetaminofén puede aumentar en pacientes que reciben otros medicamentos potencialmente hepatotóxicos o medicamentos que inducen las enzimas microsomales, como ciertos antiepilépticos (por ejemplo, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, topiramato), rifampicina y alcohol. El metabolismo inducido lleva a una producción elevada del metabolito oxidativo hepatotóxico de acetaminofén. Si este metabolito excede la capacidad normal de unión de glutatión, se producirá hepatotoxicidad.

El acetaminofén puede aumentar el riesgo de sangrado en pacientes que toman warfarina y otros medicamentos antagonistas de la vitamina K. Se debe monitorear la coagulación apropiada y complicaciones de sangrado en aquellos pacientes que toman concomitantemente acetaminofén y anticoagulantes orales.

El acetaminofén se metaboliza intensamente en el hígado, por lo que puede interactuar con otros medicamentos que utilicen las mismas vías metabólicas o sean capaces de actuar, inhibiendo o induciendo, tales vías. Algunos de sus metabolitos son hepatotóxicos, por lo que la administración conjunta con potentes inductores enzimáticos (rifampicina, determinados anticonvulsivantes, etc.) puede conducir a reacciones de hepatotoxicidad, especialmente cuando se emplean dosis elevadas de acetaminofén.

Interacciones potencialmente más relevantes:

- **Alcohol etílico:** Potenciación de la toxicidad del acetaminofén, por posible inducción de la producción hepática de productos hepatotóxicos derivados del acetaminofén.
- **Anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina):** Posible potenciación del efecto anticoagulante, por inhibición de la síntesis hepática de factores de coagulación. No obstante, dada la aparentemente escasa relevancia clínica de esta interacción en la mayoría de los pacientes, se considera la alternativa terapéutica analgésica con salicilatos, cuando existe terapia con anticoagulantes. Sin embargo, la dosis y duración del tratamiento deben ser lo más bajo posibles, con monitorización periódica del INR.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Anticolinérgicos (glicopirronio, propantelina):** Disminución en la absorción del acetaminofén, con posible inhibición de su efecto, por la disminución de velocidad en el vaciado gástrico).
- **Anticonceptivos hormonales/estrógenos:** disminución de los niveles plasmáticos de acetaminofén, con posible inhibición de su efecto, por posible inducción de su metabolismo.
- **Anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, metilfenobarbital, primidona):** Disminución de la biodisponibilidad del acetaminofén así como potenciación de la hepatotoxicidad a sobredosis debido a la inducción del metabolismo hepático.
- **Carbón activado:** Disminuye la absorción del acetaminofén cuando se administra inmediatamente después de una sobredosis.
- **Cloranfenicol:** Potenciación de la toxicidad del cloranfenicol, por posible inhibición de su metabolismo hepático.
- **Isoniazida:** Disminución del aclaramiento de acetaminofén, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad, por inhibición de su metabolismo hepático.
- **Lamotrigina:** Disminución de la biodisponibilidad de lamotrigina, con posible reducción de su efecto, por posible inducción de su metabolismo hepático.
- **Metoclopramida y domperidona:** Aumentan la absorción del acetaminofén en el intestino delgado, por el efecto de estos medicamentos sobre el vaciado gástrico.
- **Probenecid:** Incrementa la semivida plasmática del acetaminofén, al disminuir la degradación y excreción urinaria de sus metabolitos.
- **Propranolol:** Aumento de los niveles plasmáticos de acetaminofén, por posible inhibición de su metabolismo hepático,
- **Resinas de intercambio iónico (colestiramina):** Disminución en la absorción del acetaminofén, con posible inhibición de su efecto, por fijación del acetaminofén en intestino. En general, si es posible debe haber un intervalo de más de 2 horas entre la toma de la resina y la toma de acetaminofén.
- **Rifampicina:** Aumento del aclaramiento del acetaminofén y formación de metabolitos hepatotóxicos de éste, por posible inducción de su metabolismo hepático
Zidovudina: Aunque se ha descrito una posible potenciación de la toxicidad de la zidovudina (neutropenia, hepatotoxicidad) en pacientes aislados, no parece que exista ninguna interacción de carácter cinético entre ambos medicamentos.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Interferencias con pruebas de diagnóstico:** El acetaminofén puede alterar los valores de las determinaciones analíticas de ácido úrico y glucosa.
- **La coadministración de acetaminofén y flucoxacilina puede producir acidosis metabólica, especialmente en pacientes que presentan factores de riesgo de disminución de glutatión tales como sepsis, malnutrición o alcoholismo crónico**

Relacionadas con codeína

- **Los pacientes que toman otros analgésicos narcóticos, antitusivos, antihipertensivos, antihistamínicos, antipsicóticos, agentes anti-ansiedad u otros depresores del sistema nervioso central (incluyendo el alcohol) de forma concomitante con este medicamento pueden presentar depresión aditiva del sistema nervioso central.**
- **Benzodiazepinas y opioides:** el uso concomitante de benzodiazepinas y opioides incrementa el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma, y muerte debido a los efectos aditivos de la depresión del sistema nervioso central. Limite la dosis y duración del uso concomitante de benzodiazepinas y opioides.
- **Antidepresivos tricíclicos:** Una depresión respiratoria inducida por codeína puede ser potenciada por antidepresivos tricíclicos (imipramina, amitriptilina).
- **Inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO):** La administración concomitante de IMAO (por ejemplo, tranilcipromina) puede potenciar los efectos nerviosos centrales y otros efectos secundarios de gravedad impredecible.
- **Acetaminofén 325mg + fosfato de codeína 30 mg tabletas no debe utilizarse dentro de las dos semanas posteriores a la interrupción del tratamiento con IMAO.**
- **Fármacos antidiarreicos antiperistálticos:** El uso concomitante de codeína con fármacos antidiarreicos antiperistálticos puede aumentar el riesgo de estreñimiento severo y depresión del SNC.
- **Agonistas-antagonistas morfínicos:** El uso concomitante de codeína con un agonista parcial (por ejemplo, buprenorfina) o antagonista (por ejemplo, naltrexona) puede precipitar o retrasar los efectos de la codeína. Puede presentarse disminución del efecto analgésico por bloqueo competitivo de los receptores, con riesgo de aparición de síndrome de abstinencia.
- **Alcohol:** el uso concomitante de alcohol y opioides incrementa el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma, y muerte debido al efecto aditivo de la depresión del

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sistema nervioso central. El alcohol potencia el efecto sedante de los analgésicos morfínicos. La alteración del estado de alerta puede hacer peligrosa la conducción de vehículos o la utilización de maquinaria. Evitar la ingesta de bebidas alcohólicas y de medicamentos que contengan alcohol.

- **Otros depresores del sistema nervioso central (antidepresivos, sedantes, antihistamínicos H1 sedantes, ansiolíticos e hipnóticos neurolépticos, clonidina y relacionados, talidomida):** potenciación de la depresión central. La alteración del estado de alerta puede hacer peligrosa la conducción de vehículos o la utilización de maquinaria.
- **Otros analgésicos morfínicos, barbitúricos, benzodiacepinas:** riesgo mayor depresión respiratoria, que puede ser fatal en caso de sobredosis.
- **Inhibidores del CYP2D6:** La codeína se metaboliza por la enzima hepática CYP2D6 a morfina, su metabolito activo. Los medicamentos que inhiben la actividad del CYP2D6 pueden reducir el efecto analgésico de codeína. Los pacientes que toman codeína e inhibidores moderados a fuertes del CYP2D6 (como quinidina, fluoxetina, paroxetina, bupropion, cinacalcet, metadona) deben ser monitoreados adecuadamente en cuanto a la reducción de la eficacia y a los signos y síntomas de abstinencia. Si es necesario, se debe considerar un ajuste en el tratamiento.
- **Inductores del CYP3A4:** Los medicamentos que inducen la actividad del CYP3A4 pueden reducir el efecto analgésico de la codeína. Los pacientes que toman codeína e inductores del CYP3A4 (como rifampicina) deben ser monitoreados adecuadamente en cuanto a los signos y síntomas de abstinencia. Si es necesario, se debe considerar un ajuste en el tratamiento.

Nuevas interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Relacionadas con acetaminofén

El riesgo de toxicidad por acetaminofén puede aumentar en pacientes que reciben otros medicamentos potencialmente hepatotóxicos o medicamentos que inducen las enzimas microsomales, como ciertos antiepilépticos (por ejemplo, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, topiramato), rifampicina y alcohol. El metabolismo inducido lleva a una producción elevada del metabolito oxidativo hepatotóxico de acetaminofén. Si este metabolito excede la capacidad normal de unión de glutatión, se producirá hepatotoxicidad.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El acetaminofén puede aumentar el riesgo de sangrado en pacientes que toman warfarina y otros medicamentos antagonistas de la vitamina K. Se debe monitorear la coagulación apropiada y complicaciones de sangrado en aquellos pacientes que toman concomitantemente acetaminofén y anticoagulantes orales.

El acetaminofén se metaboliza intensamente en el hígado, por lo que puede interactuar con otros medicamentos que utilicen las mismas vías metabólicas o sean capaces de actuar, inhibiendo o induciendo, tales vías. Algunos de sus metabolitos son hepatotóxicos, por lo que la administración conjunta con potentes inductores enzimáticos (rifampicina, determinados anticonvulsivantes, etc.) puede conducir a reacciones de hepatotoxicidad, especialmente cuando se emplean dosis elevadas de acetaminofén.

Interacciones potencialmente más relevantes:

- **Alcohol etílico:** Potenciación de la toxicidad del acetaminofén, por posible inducción de la producción hepática de productos hepatotóxicos derivados del acetaminofén.
- **Anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina):** Posible potenciación del efecto anticoagulante, por inhibición de la síntesis hepática de factores de coagulación. No obstante, dada la aparentemente escasa relevancia clínica de esta interacción en la mayoría de los pacientes, se considera la alternativa terapéutica analgésica con salicilatos, cuando existe terapia con anticoagulantes. Sin embargo, la dosis y duración del tratamiento deben ser lo más bajo posibles, con monitorización periódica del INR.
- **Anticolinérgicos (glicopirronio, propantelina):** Disminución en la absorción del acetaminofén, con posible inhibición de su efecto, por la disminución de velocidad en el vaciado gástrico).
- **Anticonceptivos hormonales/estrógenos:** disminución de los niveles plasmáticos de acetaminofén, con posible inhibición de su efecto, por posible inducción de su metabolismo.
- **Anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, metilfenobarbital, primidona):** Disminución de la biodisponibilidad del acetaminofén así como potenciación de la hepatotoxicidad a sobredosis debido a la inducción del metabolismo hepático.
- **Carbón activado:** Disminuye la absorción del acetaminofén cuando se administra inmediatamente después de una sobredosis.



- **Cloranfenicol:** Potenciación de la toxicidad del cloranfenicol, por posible inhibición de su metabolismo hepático.
- **Isoniazida:** Disminución del aclaramiento de acetaminofén, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad, por inhibición de su metabolismo hepático.
- **Lamotrigina:** Disminución de la biodisponibilidad de lamotrigina, con posible reducción de su efecto, por posible inducción de su metabolismo hepático.
- **Metoclopramida y domeridona:** Aumentan la absorción del acetaminofén en el intestino delgado, por el efecto de estos medicamentos sobre el vaciado gástrico.
- **Probenecid:** Incrementa la semivida plasmática del acetaminofén, al disminuir la degradación y excreción urinaria de sus metabolitos.
- **Propranolol:** Aumento de los niveles plasmáticos de acetaminofén, por posible inhibición de su metabolismo hepático
- **Resinas de intercambio iónico (colestiramina):** Disminución en la absorción del acetaminofén, con posible inhibición de su efecto, por fijación del acetaminofén en intestino. En general, si es posible debe haber un intervalo de más de 2 horas entre la toma de la resina y la toma de acetaminofén.
- **Rifampicina:** Aumento del aclaramiento del acetaminofén y formación de metabolitos hepatotóxicos de éste, por posible inducción de su metabolismo hepático
Zidovudina: Aunque se ha descrito una posible potenciación de la toxicidad de la zidovudina (neutropenia, hepatotoxicidad) en pacientes aislados, no parece que exista ninguna interacción de carácter cinético entre ambos medicamentos.
- **Interferencias con pruebas de diagnóstico:** El acetaminofén puede alterar los valores de las determinaciones analíticas de ácido úrico y glucosa.
- **La coadministración de acetaminofén y flucoxacilina puede producir acidosis metabólica, especialmente en pacientes que presentan factores de riesgo de disminución de glutatión tales como sepsis, malnutrición o alcoholismo crónico**

Relacionadas con codeína

- **Los pacientes que toman otros analgésicos narcóticos, antitusivos, antihipertensivos, antihistamínicos, antipsicóticos, agentes anti-ansiedad u otros depresores del**

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sistema nervioso central (incluyendo el alcohol) de forma concomitante con este medicamento pueden presentar depresión aditiva del sistema nervioso central.

- **Benzodiazepinas y opioides:** el uso concomitante de benzodiazepinas y opioides incrementa el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma, y muerte debido a los efectos aditivos de la depresión del sistema nervioso central. Limite la dosis y duración del uso concomitante de benzodiazepinas y opioides.
- **Antidepresivos tricíclicos:** Una depresión respiratoria inducida por codeína puede ser potenciada por antidepresivos tricíclicos (imipramina, amitriptilina).
- **Inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO):** La administración concomitante de IMAO (por ejemplo, tranilcipromina) puede potenciar los efectos nerviosos centrales y otros efectos secundarios de gravedad impredecible.
Acetaminofén 325mg + fosfato de codeína 30 mg tabletas no debe utilizarse dentro de las dos semanas posteriores a la interrupción del tratamiento con IMAO.
- **Fármacos antidiarreicos antiperistálticos:** El uso concomitante de codeína con fármacos antidiarreicos antiperistálticos puede aumentar el riesgo de estreñimiento severo y depresión del SNC.
- **Agonistas-antagonistas morfínicos:** El uso concomitante de codeína con un agonista parcial (por ejemplo, buprenorfina) o antagonista (por ejemplo, naltrexona) puede precipitar o retrasar los efectos de la codeína. Puede presentarse disminución del efecto analgésico por bloqueo competitivo de los receptores, con riesgo de aparición de síndrome de abstinencia.
- **Alcohol:** el uso concomitante de alcohol y opioides incrementa el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma, y muerte debido al efecto aditivo de la depresión del sistema nervioso central. El alcohol potencia el efecto sedante de los analgésicos morfínicos. La alteración del estado de alerta puede hacer peligrosa la conducción de vehículos o la utilización de maquinaria. Evitar la ingesta de bebidas alcohólicas y de medicamentos que contengan alcohol.
- **Otros depresores del sistema nervioso central (antidepresivos, sedantes, antihistamínicos H1 sedantes, ansiolíticos e hipnóticos neurolépticos, clonidina y relacionados, talidomida):** potenciación de la depresión central. La alteración del estado de alerta puede hacer peligrosa la conducción de vehículos o la utilización de maquinaria.
- **Otros analgésicos morfínicos, barbitúricos, benzodiazepinas:** riesgo mayor depresión respiratoria, que puede ser fatal en caso de sobredosis.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Inhibidores del CYP2D6:** La codeína se metaboliza por la enzima hepática CYP2D6 a morfina, su metabolito activo. Los medicamentos que inhiben la actividad del CYP2D6 pueden reducir el efecto analgésico de codeína.

Los pacientes que toman codeína e inhibidores moderados a fuertes del CYP2D6 (como quinidina, fluoxetina, paroxetina, bupropion, cinacalcet, metadona) deben ser monitoreados adecuadamente en cuanto a la reducción de la eficacia y a los signos y síntomas de abstinencia. Si es necesario, se debe considerar un ajuste en el tratamiento.

- **Inductores del CYP3A4:** Los medicamentos que inducen la actividad del CYP3A4 pueden reducir el efecto analgésico de la codeína. Los pacientes que toman codeína e inductores del CYP3A4 (como rifampicina) deben ser monitoreados adecuadamente en cuanto a los signos y síntomas de abstinencia. Si es necesario, se debe considerar un ajuste en el tratamiento.

3.1.9.5. FENTANILO 0.1 mg SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 19908145
Radicado : 20191122276
Fecha : 27/06/2019
Interesado : B. Braun Medical S.A

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

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:
Analgésico, narcótico.

Contraindicaciones:

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

Solicitud: El interesado 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. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Nueva vía de administración
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de advertencias y precauciones
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Modificación de otras secciones
- Instrucciones de uso allegado mediante 20191122276

Nueva dosificación:

Posología

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

Se deben seguir las siguientes guías de dosificación:

Adultos

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

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

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

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

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

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

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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

Pacientes de edad avanzada y debilitados

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

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

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

Pacientes que reciben depresores centrales de forma concomitante

Se requiere adaptar la dosis.

Población pediátrica

Adolescentes de 12 a 17 años

Seguir la recomendación de adultos

Niños de 2 a 11 años

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

Niños menores de 2 años

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Uso en niños

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

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

Nueva vía de Administración:

Forma de administración

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

Vía Intramuscular.

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

Nuevas contraindicaciones:

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

Modificación de advertencias y precauciones:

Advertencias y Precauciones

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

Se puede desarrollar tolerancia y dependencia.

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

La administración de dosis superiores a los 200 µg de Fentanilo puede generar depresión respiratoria significativa y dosis dependiente. Los efectos farmacológicos del Fentanilo pueden ser revertidos con antagonistas narcóticos específicos ej. Naloxona. Se pueden

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



requerir dosis adicionales del antagonista porque la depresión respiratoria tiene mayor duración que el efecto del antagonista opiode.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

Síndrome serotoninérgico

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

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

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

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

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

Precauciones sobre los excipientes

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

Nuevas reacciones adversas:

Reacciones Adversas

Generales

Acta No. 24 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 mayoría de las reacciones adversas del Fentanilo están estrechamente relacionada con sus efectos farmacológicos. Por lo tanto, a excepción de las reacciones de hipersensibilidad que se indican a continuación, tanto la frecuencia como la severidad de las reacciones adversas son dosis dependientes.

Listado de reacciones adversas

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

Muy frecuente $\geq 1/10$

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

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

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

Muy rara $< 1/10.000$

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

Trastornos del sistema inmune

Desconocida: Reacciones de hipersensibilidad hasta choque anafiláctico

Trastornos endocrinos

Poco frecuente: Liberación de la hormona antidiurética

Trastornos psiquiátricos

Frecuente: Agitación

Poco frecuente: Estado de humor eufórico

Trastornos del sistema nervioso

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

Frecuente: Confusión, depresión del sistema nervioso central

Rara: Convulsiones

Desconocida: Mioclonía, síndrome serotoninérgico.

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

Trastornos visuales

Muy frecuente: Miosis

Frecuente: Alteraciones de la visión

Trastornos cardíacos

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Frecuente: Arritmias cardíacas, taquicardia, bradicardia

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

Trastornos vasculares

Muy frecuente: Vasodilatación periférica

Frecuente: Hipotensión, hipertensión, hipotensión ortostática.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

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

Frecuente: Apnea transitoria, depresión respiratoria postoperatoria

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

Muy rara: Broncoespasmo, edema pulmonar

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

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuente: Náusea, vómitos

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

Desconocido: Íleo

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

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

Trastornos urinarios y renales

Frecuente: Retención urinaria

Trastornos generales y en el sitio de administración

Desconocido: Adicción

Lesiones, intoxicación y complicaciones de procedimiento

Poco frecuente: Confusión postoperatoria

Población pediátrica



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

Reporte de reacciones adversas

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

Interacciones

- Medicamentos depresores centrales

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

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

- Medicamentos Serotoninérgicos

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

- Sustratos, inhibidores o inductores del citocromo P450 Isoenzima CYP3A4

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

A) Inhibidores de CYP 3A4

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

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



B) Inductores de CYP 3A4

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

C) Sustratos de CYP 3A4

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

- Alcohol

El Fentanilo y el alcohol se potencian recíprocamente sus efectos.

Modificación de otras secciones:

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo

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

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

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

Lactancia

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

Fertilidad

No se dispone de información clínica.

3.6 Efectos en la conducción y uso de máquinas

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

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



Sobredosis

Síntomas

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

Tratamiento

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

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

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

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

Propiedades Farmacológicas

Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico

Anestésico opioide

Código ATC: N01A H01

Mecanismo de acción

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

Efecto terapéutico

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

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Otros efectos farmacológicos

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

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

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

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

La absorción es completa después de la administración intravenosa.

Distribución

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

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

Biotransformación y eliminación

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

Población pediátrica

Después de la inyección de dosis comparables de Fentanilo en bebés, niños y adultos; y durante 4 horas de observación, los niveles plasmáticos de Fentanilo fueron más bajos en

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



bebés, moderados en niños y más altos en adultos. La depuración corporal total tiende a disminuir con la edad en los niños.

Datos de seguridad preclínicos

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

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

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

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

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

Propiedades Farmacéuticas

Excipientes

Cloruro de Sodio, agua para inyección.

Incompatibilidades

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

Vida útil

Acta No. 24 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

Sin abrir
2 años

Después de la primera apertura
Se debe utilizar inmediatamente

Tras la dilución

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

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

Condiciones de almacenamiento

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

Presentaciones comerciales

Caja por 20 ampollas de 2 y 10 mL.

Condiciones de uso y eliminación

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

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

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la sala especializada de medicamentos de la comisión revisora considera que la información debe presentarse en el Formato para Presentación y Evaluación de Modificaciones al Registro Sanitario para la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos con código ASS-RSA-FM062 de acuerdo a lo estipulado en la Guía para la Presentación de

Acta No. 24 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

Modificaciones al Registro Sanitario para la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos con código ASS-RSA-GU044 , dado que el interesado no allegó resumen

3.1.9.6. REMIFENTANILO 2MG POLVO PARA RECONSTITUIR A SOLUCION INYECTABLE O INFUSION INTRAVENOSA

Expediente : 20031119
Radicado : 20191122281
Fecha : 27/06/2019
Interesado : B. BRAUN MEDICAL S.A.

Composición:

Cada vial contiene Remifentanil Clorhidrato equivalente a Remifentanil base 2 mg

Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Agente analgésico para uso durante la inducción y/o mantenimiento de la anestesia general. Para la continuación de la analgesia durante el periodo postoperatorio inmediato bajo cuidadosa supervisión durante la transición hacia una analgesia de acción no prolongada. Suministro de analgesia y sedación en pacientes mecánicamente ventilados en la unidad de cuidados INTENSIVOS- UCI.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquier componente del producto o sus análogos. No utilizar en anestesia epidural e intratecal, ni como único agente en la anestesia general. Embarazo y lactancia, no es recomendable utilizar en el trabajo de parto o en la cesárea., debe ser administrado solamente en presencia de un equipo completo de monitoria y soporte de las funciones respiratorias y cardiovasculares y por personas entrenadas. La incidencia de la rigidez muscular esta relacionanda con la dosis y la tasa de administración. Por lo tanto las infusiones en bolo deberan ser administradas en un tiempo no menor de 30 segundos. Los pacientes debilitados hipovolemicos o ancianos pueden ser más sensibles a complicaciones cardiovasculares.

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 advertencias y precauciones

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Modificación de otras secciones
- Instrucciones de uso Versión Junio 2019

Nueva dosificación:

Posología y Forma de Administración

El Remifentanilo debe ser administrado exclusivamente en un entorno totalmente equipado para el seguimiento y el apoyo de la función respiratoria y cardiovascular, y por personas específicamente entrenadas en el uso de medicamentos anestésicos, el reconocimiento y manejo de las reacciones adversas esperadas de los opioides potentes, incluida la reanimación cardíaca y respiratoria. Esta formación debe incluir el establecimiento y mantenimiento de una vía aérea permeable y la ventilación asistida.

Las infusiones continuas de Remifentanilo deben administrarse mediante un dispositivo de infusión calibrado en una vía intravenosa de flujo rápido o a través de una vía IV exclusiva. Esta vía de infusión debe conectarse a la cánula venosa o en su cercanía y prepararse, para reducir al mínimo el espacio muerto potencial. Las tablas y ejemplos de velocidad de infusión por peso corporal para ajustarse a los requerimientos del paciente se muestran más abajo.

Se debe tener cuidado para evitar la obstrucción o desconexión de las vías de infusión y para limpiar adecuadamente las vías, eliminando los residuos de Remifentanilo después del uso. Se deben retirar las vías/ sistemas de infusión IV después de su uso para evitar la administración accidental.

El Remifentanilo se puede administrar mediante infusión controlada por objetivo (TCI, por sus siglas en inglés), con un dispositivo de infusión aprobado que incorpore el modelo farmacocinético Minto, con covariables para la edad y la masa corporal magra (MCM).

El Remifentanilo se administra por vía intravenosa y no por inyección epidural o intratecal.

Dilución

Después de reconstituir el polvo liofilizado de Remifentanilo, se pueden hacer más diluciones. Ver Condiciones de Almacenamiento, de uso y eliminación para las instrucciones de dilución, reconstitución y los diluyentes recomendados antes de la administración.

Anestesia general



La administración de Remifentanilo debe ser personalizada de acuerdo con la respuesta del paciente.

Adultos

Administración por infusión controlada manualmente (MCI por sus siglas en inglés)

Tabla 1: Guía de dosificación para adultos

INDICACIÓN	REMIFENTANIL O INYECCIÓN EN BOLO	REMIFENTANIL O INFUSIÓN CONTINUA	
		Velocidad Inicial	Margen
Inducción de la anestesia	1 (administrada en no menos de 30 segundos)	0,5 a 1	-
Mantenimiento de la anestesia en pacientes ventilados			
Óxido nitroso (66%)	0,5 a 1	0,4	0,1 a 2
Isoflurano (Dosis inicial de 0.5 MAC=concentración alveolar mínima)	0,5 a 1	0,25	0,05 a 2
Propofol (Dosis inicial 100µg/Kg/min)	0,5 a 1	0,25	0,05 a 2

Cuando en la inducción se administra Remifentanilo por inyección en bolo, la duración no debe ser inferior a los 30 segundos.

A las dosis recomendadas anteriormente, el Remifentanilo reduce significativamente la cantidad del agente hipnótico requerido para mantener la anestesia. Por lo tanto, el Isoflurano y el Propofol deben administrarse según las recomendaciones anteriores para evitar el aumento de los efectos hemodinámicos (hipotensión y bradicardia) del Remifentanilo.



No hay recomendaciones de dosificación por el uso simultáneo de otros hipnóticos con Remifentanilo, diferentes a las enunciadas en la tabla.

Inducción de la anestesia

Para la inducción de la anestesia el Remifentanilo debe administrarse con la dosis estándar de un agente hipnótico como el Propofol, el Tiopental o el Isoflurano. La administración de Remifentanilo después de un agente hipnótico reducirá la incidencia de rigidez muscular. El Remifentanilo puede administrarse a una velocidad de infusión de 0,5 a 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, con o sin una inyección inicial en bolo de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ administrada mínimo durante 30 segundos. Si la intubación endotraqueal se va a realizar después de 8 a 10 minutos del inicio de la infusión de Remifentanilo, entonces no es necesaria la inyección en bolo.

Mantenimiento de la anestesia en pacientes ventilados

Después de la intubación endotraqueal, debe reducirse la velocidad de infusión del Remifentanilo de acuerdo con la técnica anestésica, como se indica en la tabla anterior. Debido al rápido inicio y a la corta duración de acción del Remifentanilo, la velocidad de administración durante la anestesia puede aumentarse gradualmente del 25% al 100% o disminuirse progresivamente del 25% al 50%, cada 2 a 5 minutos hasta alcanzar el nivel deseado de respuesta opioide μ . Pueden administrarse inyecciones complementarias en bolo cada 2 a 5 minutos como respuesta a la anestesia ligera.

Anestesia en pacientes con respiración espontánea y vía aérea asegurada (por ejemplo, anestesia con mascarilla laríngea)

En pacientes anestesiados que respiran espontáneamente con una vía aérea asegurada, es probable que se produzca depresión respiratoria. Por lo tanto se debe prestar atención a los efectos respiratorios, combinados posiblemente con rigidez muscular. Se requiere cuidado especial para ajustar la dosis a las necesidades del paciente y dar asistencia respiratoria; e instalaciones adecuadas para hacer seguimiento a los pacientes que hayan recibido Remifentanilo. Es esencial que dichas instalaciones estén totalmente equipadas para manejar todos los grados de depresión respiratoria (por intubación) y/o rigidez muscular.

En los pacientes anestesiados con respiración espontánea, la velocidad recomendada del inicio de infusión para analgesia suplementaria es de 0,04 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ con titulación según el efecto. Se ha estudiado todo el rango de velocidades de infusión desde 0,025 hasta 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

No se recomiendan las inyecciones en bolo para los pacientes anestesiados que respiran espontáneamente.

El Remifentanilo no se debe utilizar como analgésico en los procedimientos cuyos pacientes permanecen conscientes o quienes no reciben ningún apoyo de las vías aéreas.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicación concomitante

El Remifentanilo disminuye las cantidades o dosis de anestésicos inhalatorios, hipnóticos y benzodiazepinas requeridos para anestesia.

Las dosis de los siguientes agentes utilizados en anestesia: Isoflurano, Tiopental, Propofol y Temazepam se han reducido hasta en un 75% cuando se usan conjuntamente con Remifentanilo.

Pautas para la interrupción/ continuidad en el período posoperatorio inmediato

Debido al rápido inicio de acción del Remifentanilo ninguna actividad residual opioide se presenta entre los 5 y los 10 minutos posteriores a la interrupción. En aquellos pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos donde se anticipa dolor posoperatorio, los analgésicos deben administrarse antes de la suspensión del Remifentanilo. Se debe esperar el tiempo suficiente para que el analgésico de acción más prolongada alcance su máximo efecto. La elección del analgésico debe ser apropiada para el procedimiento quirúrgico del paciente y el nivel de atención posoperatoria.

Si el analgésico de acción prolongada no ha alcanzado el efecto adecuado antes del final de la cirugía, se puede continuar la administración de Remifentanilo para mantener la analgesia durante el posoperatorio inmediato hasta que el analgésico de acción prolongada haya alcanzado el máximo efecto.

Si se continúa el uso de Remifentanilo después del procedimiento, sólo debe utilizarse en un entorno totalmente equipado para el seguimiento y el apoyo de las funciones respiratoria y cardiovascular, bajo la estrecha supervisión de personas con una formación específica en el reconocimiento y manejo de los efectos respiratorios de los opioides potentes.

Además se recomienda que los pacientes después de la cirugía sean estrechamente monitoreados para el dolor, hipotensión y bradicardia.

En la sección “Cuidados intensivos” se presenta más información sobre la administración en pacientes con asistencia respiratoria mecánica en cuidados intensivos.

En pacientes que respiran espontáneamente la velocidad de infusión inicial de Remifentanilo se puede disminuir a 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ y posteriormente puede ser aumentada o reducida cada 5 minutos en cantidades de 0,025 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ para compensar el grado de analgesia respecto al grado de depresión respiratoria.

En pacientes que respiran espontáneamente no se recomiendan dosis en bolo para la analgesia durante el período posoperatorio.

Administración por infusión controlada por objetivo (TCI por sus siglas en inglés)

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inducción y mantenimiento de la anestesia en pacientes ventilados

La TCI de Remifentanilo se debe utilizar en asociación con un agente hipnótico por vía intravenosa o por inhalación durante la inducción y el mantenimiento de la anestesia en pacientes adultos ventilados. En asociación con estos agentes por lo general se alcanza una analgesia adecuada para la inducción de la anestesia y la cirugía, con concentraciones de Remifentanilo en sangre desde 3 hasta 8 ng/ml. El Remifentanilo se debe titular según la respuesta individual de cada paciente. Para procedimientos quirúrgicos particularmente estimulantes, se requieren concentraciones objetivo en sangre hasta 15 ng/ml.

A las dosis recomendadas anteriormente, el Remifentanilo reduce significativamente la cantidad requerida del agente hipnótico para mantener la anestesia. Isoflurano y Propofol deben administrarse siguiendo las recomendaciones para evitar el aumento de los efectos hemodinámicos (hipotensión y bradicardia) del Remifentanilo.

La siguiente tabla muestra la concentración sanguínea de Remifentanilo equivalente utilizando un enfoque de TCI para diversas velocidades de infusión controladas manualmente en el estado estacionario:

Tabla 2: Concentraciones sanguíneas estimadas de Remifentanilo (nanogramos/ml) utilizando el modelo farmacocinético Minto (1997) en un paciente masculino de 70 kg, 170 cm, 40 años de edad, para diferentes velocidades de infusión controladas manualmente (microgramos/kg/min) en estado estacionario

Velocidad de infusión de Remifentanilo	Concentración sanguínea de Remifentanilo
0,05	1,3
0,10	2,6
0,25	6,3
0,40	10,4
0,50	12,6
1,0	25,2
2,0	50,5

No se recomienda la administración de Remifentanilo por TCI para la anestesia en ventilación espontánea, porque los datos son insuficientes.

Pautas para la interrupción/ continuidad en el período posoperatorio inmediato

Al final de la cirugía cuando se detiene la infusión TCI o se reduce la concentración objetivo, es probable volver a la respiración espontánea con las concentraciones calculadas de Remifentanilo en el rango de 1 a 2 ng/ml. Al igual que con la infusión controlada

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



manualmente, la analgesia posoperatoria se debe establecer antes del final de la cirugía con analgésicos de acción más prolongada.

No se recomienda la administración de Remifentanilo por TCI para el manejo de la analgesia posoperatoria, porque los datos son insuficientes.

Pacientes pediátricos (1 a 12 años de edad)

La administración conjunta de Remifentanilo con agentes anestésicos intravenosos para la inducción de anestesia no ha sido estudiada en detalle y por tanto no se recomienda. El uso de Remifentanilo por TCI no se ha evaluado en pacientes pediátricos y por lo tanto su administración no está recomendada en estos pacientes.

Mantenimiento de la anestesia

Se recomiendan las siguientes dosis de Remifentanilo para el mantenimiento de la anestesia:

Tabla 3: Guía de dosificación para pacientes pediátricos (1 a 12 años de edad)

AGENTE ANESTÉSICO CONCOMITANTE*	INYECCIÓN EN BOLO DE REMIFENTANILO (µg/kg)	REMIFENTANILO INFUSIÓN CONTINUA (µg/kg/min)	
		Velocidad Inicial	Velocidad de Mantenimiento
Halotano (dosis inicial de 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 a 1,3
Sevoflurano (dosis inicial de 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 a 0,9
Isoflurano (dosis inicial de 0,5 MAC)	1	0,25	0,06 a 0,9

* Coadministrado con óxido nitroso/oxígeno en proporción de 2:1

Cuando se utiliza inyección en bolo, el Remifentanilo debe administrarse durante al menos 30 segundos. La cirugía debe iniciarse transcurridos mínimo 5 minutos desde el inicio de la infusión de Remifentanilo si no se administró una dosis en bolo simultánea. Para la administración exclusiva de óxido nitroso (70%) y Remifentanilo, las velocidades de infusión para el mantenimiento de la anestesia deben encontrarse entre 0,4 y 3 µg/kg/min. Datos obtenidos de adultos sugieren que la dosis inicial conveniente puede ser 0.4 µg/kg/min, aunque se carece de estudios específicos.

Los pacientes pediátricos deben ser monitorizados y la dosis ajustada a la profundidad de la analgesia adecuada para el procedimiento quirúrgico.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicación concomitante

A las dosis recomendadas anteriormente, el Remifentanilo reduce significativamente la cantidad requerida del agente hipnótico para mantener la anestesia. Isoflurano y Propofol deben administrarse siguiendo las recomendaciones para evitar el aumento de los efectos hemodinámicos (hipotensión y bradicardia) del Remifentanilo. No hay datos disponibles de recomendaciones de dosificación por el uso simultáneo de otros hipnóticos con Remifentanilo.

Pautas para el manejo del paciente en el período posoperatorio inmediato

Establecimiento de analgesia alternativa antes de la interrupción del Remifentanilo

Debido al rápido inicio de acción del Remifentanilo ninguna actividad residual opioide se presenta entre los 5 y los 10 minutos posteriores a la interrupción. En aquellos pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos donde se anticipa dolor posoperatorio, los analgésicos deben administrarse antes de la suspensión del Remifentanilo. Se debe esperar el tiempo suficiente para que el analgésico de acción más prolongada alcance su máximo efecto. La elección del analgésico debe ser apropiada para el procedimiento quirúrgico del paciente y el nivel de atención posoperatoria.

Recién nacidos y lactantes (menores de 1 año)

Existe limitada experiencia de ensayos clínicos con Remifentanilo en recién nacidos y lactantes. Las características farmacocinéticas del Remifentanilo en neonatos y lactantes (menores de 1 año) son comparables a las observadas en adultos después de la corrección de las diferencias por peso corporal. Sin embargo no se recomienda la administración de Remifentanilo a este grupo de edad debido a que los datos clínicos son insuficientes.

Uso en anestesia intravenosa total (TIVA): Existe limitada experiencia de ensayos clínicos con Remifentanilo en TIVA para lactantes. Por consiguiente la información clínica es insuficiente para dar recomendaciones de posología.

Grupos especiales de pacientes

Ver la sección "Posología, grupos especiales de pacientes" para las recomendaciones de dosificación de los grupos especiales de pacientes (obesos y pacientes de edad avanzada, pacientes con insuficiencia renal y con insuficiencia hepática, pacientes sometidos a neurocirugía y pacientes ASA III/IV).

Anestesia cardiaca

Administración por infusión controlada manualmente

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para recomendaciones de dosis en pacientes sometidos a cirugía cardíaca ver la tabla 4 a continuación:

Tabla 4: Guías de dosificación para anestesia cardíaca:

INDICACIÓN	REMIFENTANILO INYECCIÓN EN BOLO ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	REMIFENTANILO INFUSIÓN CONTINUA ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	
		Velocidad Inicial	Velocidades típicas de infusión
Entubación	No se recomienda	1	–
Mantenimiento de la anestesia en pacientes ventilados:			
Isoflurano (dosis inicial de 0,4 MAC)	0,5 a 1	1	0,003 a 4
Propofol (Dosis inicial 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	0,5 a 1	1	0,01 a 4,3
Continuación de la analgesia posoperatoria, antes de la extubación	No se recomienda	1	0 a 1

Período de inducción de la anestesia

Después de la administración de un hipnótico para lograr la pérdida de la conciencia, el Remifentanilo debe administrarse a una velocidad de infusión inicial de $1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. No se recomienda el uso de inyecciones en bolo de Remifentanilo durante la inducción en pacientes quirúrgicos cardíacos. La entubación endotraqueal debe ocurrir transcurridos mínimo 5 minutos desde el inicio de la infusión.

Período de mantenimiento de la anestesia

Después de la entubación endotraqueal, la velocidad de infusión del Remifentanilo debe ajustarse de acuerdo con las necesidades del paciente. Pueden administrarse dosis en bolo adicionales de ser necesario. En los pacientes de alto riesgo cardíaco, como los sometidos a cirugía valvular o con mala función ventricular izquierda, se debe administrar una dosis máxima en bolo de $0,5 \mu\text{g}/\text{kg}$.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Estas recomendaciones de dosis también se aplican durante el bypass cardiopulmonar hipotérmico.

Medicación concomitante

A las dosis recomendadas anteriormente, el Remifentanilo reduce significativamente la cantidad requerida del agente hipnótico para mantener la anestesia. Isoflurano y Propofol deben administrarse siguiendo las recomendaciones para evitar el aumento de los efectos hemodinámicos (hipotensión y bradicardia) del Remifentanilo. No hay datos disponibles de recomendaciones de dosificación por el uso simultáneo de otros hipnóticos con Remifentanilo.

Pautas para el manejo posoperatorio del paciente

Continuación posoperatoria de Remifentanilo para proporcionar analgesia antes del destete para extubación.

Se recomienda mantener la infusión de Remifentanilo a la velocidad intraoperatoria final durante el traslado de los pacientes al área de cuidados posoperatorios. A su llegada a esta zona, el nivel de analgesia y sedación del paciente debe ser vigilado estrechamente y la velocidad de infusión del Remifentanilo ajustada a las necesidades individuales del paciente

Establecimiento de analgesia alternativa antes de la suspensión del Remifentanilo

Debido al rápido inicio de acción del Remifentanilo ninguna actividad residual opioide se presenta entre los 5 y los 10 minutos posteriores a la interrupción. Antes de la suspensión del Remifentanilo, los pacientes deben recibir agentes analgésicos y sedantes alternativos con la suficiente antelación, para permitir que se instauren los efectos terapéuticos de estos agentes. Por ello se recomienda que la elección de los agentes, la dosis y el tiempo de administración sean planeados antes del destete del paciente al ventilador.

Pautas para la suspensión del Remifentanilo

Debido al rápido inicio de acción del Remifentanilo, inmediatamente después de su suspensión en pacientes cardíacos se han reportado hipertensión, escalofríos y dolor. Para minimizar el riesgo de que estas reacciones se presenten, antes de suspender la infusión de Remifentanilo se debe establecer analgesia alternativa adecuada (como se describió previamente). La velocidad de infusión debe reducirse en decrementos de 25% en intervalos de mínimo 10 minutos, hasta que la infusión sea interrumpida. Durante el destete del ventilador la infusión de Remifentanilo no debe aumentarse y sólo se pueden realizar titulaciones decrecientes, complementadas con analgésicos alternativos según sea requerido. Los cambios hemodinámicos como hipertensión y taquicardia deben ser tratados con agentes alternativos, según corresponda.

El paciente debe ser cuidadosamente monitoreado cuando se administren otros agentes opioides como parte del régimen de transición hacia la analgesia alternativa. El beneficio de

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



proporcionar una analgesia posoperatoria adecuada debe ser siempre ponderado con el riesgo potencial de depresión respiratoria de estos agentes.

Administración por infusión controlada por objetivo (Target-Controlled Infusion, TCI)

Inducción y mantenimiento de la anestesia

La TCI de Remifentanilo se debe utilizar en asociación con un agente hipnótico por vía intravenosa o por inhalación durante la inducción y el mantenimiento de la anestesia en pacientes adultos ventilados. En asociación con estos agentes, la analgesia adecuada para la cirugía cardíaca generalmente se alcanza en el extremo superior del rango de concentraciones sanguíneas objetivo de Remifentanilo usadas para intervenciones de cirugía general. En estudios clínicos, se han utilizado concentraciones en sangre de hasta 20 ng/ml, tras la titulación de Remifentanilo según la respuesta individual de cada paciente.

A las dosis recomendadas anteriormente, el Remifentanilo reduce significativamente la cantidad requerida del agente hipnótico para mantener la anestesia. Isoflurano y Propofol deben administrarse siguiendo las recomendaciones para evitar el aumento de los efectos hemodinámicos (hipotensión y bradicardia) del Remifentanilo. Para obtener información sobre las concentraciones sanguíneas de Remifentanilo alcanzadas mediante infusión controlada manualmente ver tabla 2, Concentraciones sanguíneas de Remifentanilo (ng/ml) calculadas utilizando el modelo Minto (1997) en la sección “Adultos”.

Pautas para la interrupción/ continuidad en el período posoperatorio inmediato

Al final de la cirugía cuando se detiene la infusión TCI o se reduce la concentración objetivo, es probable volver a la respiración espontánea con las concentraciones calculadas de Remifentanilo en el rango de 1 a 2 ng/ml. Al igual que con la infusión controlada manualmente, la analgesia posoperatoria se debe establecer antes del final de la cirugía con analgésicos de acción más prolongada.

No se recomienda la administración de Remifentanilo por TCI para el manejo de la analgesia posoperatoria, porque los datos son insuficientes.

Cuidados intensivos

Adultos

El Remifentanilo se puede utilizar para proveer analgesia en los pacientes con ventilación mecánica en cuidados intensivos. Si es necesario, se deben aplicar medicamentos sedantes adicionales.

El Remifentanilo ha sido estudiado durante tres días en pacientes en cuidados intensivos y en ensayos clínicos bien controlados. Debido a que los pacientes no fueron evaluados después

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de los tres días y que no hay evidencia de la seguridad y eficacia de un tratamiento más prolongado, no se recomienda utilizarlo más de tres días.

No se recomienda la administración de Remifentanilo por TCI a los pacientes de la UCI debido a la falta de datos.

En adultos se recomienda iniciar el Remifentanilo con una velocidad de infusión de 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) hasta 0,15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (9 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$). La velocidad de infusión debe ajustarse con incrementos de 0,025 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) hasta alcanzar el nivel deseado de sedación y analgesia. Entre cada ajuste de dosis se debe dejar un período de mínimo 5 minutos. Los niveles de sedación y analgesia deben ser cuidadosamente monitoreados, reevaluados regularmente y la velocidad de infusión del Remifentanilo se debe ajustar como corresponda. Si la velocidad de infusión llega a los 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) y no se logra el nivel deseado de sedación, se recomienda iniciar la administración de un agente sedante apropiado. La dosis del sedante debe titularse para obtener el nivel deseado de sedación. Si se requiere más analgesia se pueden hacer incrementos adicionales de 0,025 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) en la velocidad de infusión del Remifentanilo.

La siguiente tabla resume las velocidades de infusión inicial y el rango de dosis usual para el suministro de analgesia y sedación en pacientes individuales:

Tabla 5: Pautas de dosificación para el uso de Remifentanilo en la unidad de cuidados intensivos

INFUSIÓN CONTINUA DE REMIFENTANILO $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$)	
Velocidad Inicial	Margen
0,1 (6) a 0.15 (9)	0,006 (0,38) a 0.74 (44,6)

En la unidad de cuidados intensivos no se recomiendan las dosis en bolo de Remifentanilo.

El uso de Remifentanilo reducirá la dosis necesaria de cualquier agente sedante concomitante. Las dosis típicas de inicio para los agentes sedantes requeridos, se indican a continuación:

Tabla 6: Dosis inicial recomendada de sedantes requeridos

Agente sedante	Bolo (mg/kg)	Velocidad de infusión (mg/kg/h)
Propofol	Hasta 0,5	0,5
Midazolam	Hasta 0,03	0,03

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para permitir la titulación independiente de los agentes sedantes respectivos, éstos no se deben administrar como mezcla.

Analgesia adicional para los pacientes ventilados sometidos a procedimientos dolorosos

Los pacientes ventilados y sometidos a procedimientos estimulantes y/o dolorosos como aspiración endotraqueal, curaciones y fisioterapia pueden requerir un aumento de la velocidad de infusión de Remifentanilo para proveer cobertura analgésica adicional. Se recomienda mantener una velocidad mínima de infusión del Remifentanilo de 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) por lo menos 5 minutos antes del inicio del procedimiento estimulante. Como respuesta o anticipación a los requerimientos adicionales de analgesia, se pueden hacer ajustes de la dosis cada 2 - 5 minutos, en incrementos del 25% al 50%. Para proveer analgesia adicional durante los procedimientos dolorosos estimulantes se ha utilizado una velocidad de infusión promedio de 0,25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$), y la velocidad máxima de 0,74 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (44,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$).

Establecimiento de analgesia alternativa antes de la suspensión del Remifentanilo

Debido al rápido inicio de acción del Remifentanilo, ninguna actividad residual opioide se presenta entre los 5 y los 10 minutos posteriores a la interrupción, independientemente de la duración de la infusión. Después de administrar Remifentanilo debe prestarse atención al potencial desarrollo de tolerancia e hiperalgesia. Por tanto antes de suspender el Remifentanilo, los pacientes deben recibir agentes analgésicos y sedantes alternativos con la suficiente antelación, para permitir que los efectos terapéuticos de estos agentes se instauren, evitar la hiperalgesia y los cambios hemodinámicos concomitantes. Por ello se recomienda planear la elección de los agentes, la dosis y el tiempo de administración con anterioridad a la suspensión del Remifentanilo. Los analgésicos de acción prolongada, intravenosos o locales, que puedan ser controlados por el personal sanitario o el paciente, son opciones alternativas de analgesia y se deben elegir cuidadosamente de acuerdo con las necesidades de los pacientes.

La administración prolongada de agonistas opioides μ puede inducir el desarrollo de tolerancia.

Pautas para la extubación y la suspensión del Remifentanilo

Para garantizar la recuperación sin problemas del régimen basado en Remifentanilo, se recomienda titular la velocidad de infusión del Remifentanilo en cantidades de 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) durante 1 hora antes de la extubación.

Después de la extubación, la velocidad de infusión debe reducirse en decrementos del 25%, en intervalos de mínimo 10 minutos hasta que la infusión sea interrumpida. Durante el destete

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



del ventilador, la infusión de Remifentanilo no debe aumentar y sólo se pueden realizar titulaciones decrecientes, complementadas con analgésicos alternativos según sea necesario.

Tras la interrupción del Remifentanilo, la cánula IV debe lavarse o eliminarse para evitar una administración accidental posterior.

El paciente debe ser cuidadosamente monitoreado cuando se administren otros agentes opioides como parte del régimen de transición hacia la analgesia alternativa. El beneficio de proporcionar una analgesia adecuada debe ser siempre ponderado con el riesgo potencial de depresión respiratoria de estos agentes.

Pacientes pediátricos en cuidados intensivos

No se puede recomendar el uso de Remifentanilo en pacientes pediátricos en cuidados intensivos ya que no hay datos disponibles en esta población de pacientes.

Pacientes con insuficiencia renal en cuidados intensivos

En los pacientes con deterioro renal incluyendo a quienes reciben terapia de reemplazo renal no es necesario ajustar las dosis recomendadas anteriormente, sin embargo la depuración del metabolito ácido carboxílico disminuye en pacientes con insuficiencia renal.

Grupos especiales de pacientes

Adultos mayores de 65 años de edad

Anestesia general

La administración de Remifentanilo en esta población debe realizarse con precaución. La dosis inicial de Remifentanilo para los pacientes mayores de 65 años debe ser la mitad de la dosis recomendada en adultos, posteriormente se debe titular de acuerdo con las necesidades del paciente ya que esta población de pacientes ha mostrado mayor sensibilidad a los efectos farmacodinámicos del Remifentanilo. Este ajuste de dosis abarca todas las fases de la anestesia incluyendo la inducción, el mantenimiento y la analgesia posoperatoria inmediata.

Debido a que los pacientes de edad avanzada tienen mayor sensibilidad al Remifentanilo, su administración por TCI requiere que la concentración objetivo inicial sea de 1,5 a 4 ng/ml, con titulación posterior según la respuesta individual del paciente.

Anestesia durante la cirugía cardíaca

No se requiere disminuir la dosis inicial.



Cuidados intensivos

No se requiere disminuir la dosis inicial.

Pacientes obesos

En la infusión controlada manualmente de los pacientes obesos se recomienda reducir la dosis de Remifentanilo y calcularla con base en el peso corporal ideal, ya que la depuración y el volumen de distribución del Remifentanilo se correlacionan mejor con el peso corporal ideal que con el peso corporal real.

Es probable que con el cálculo de la masa corporal magra (MCM) del modelo Minto, se subestime la MCM en mujeres con índice de masa corporal (IMC) superior a 35 kg/m^2 y en hombres con IMC superior a 40 kg/m^2 . Para evitar la subdosificación de estos pacientes, debe ajustarse cuidadosamente el Remifentanilo TCI a la respuesta individual.

Pacientes con insuficiencia renal

Con base en las investigaciones realizadas hasta la fecha, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal incluyendo a los pacientes en cuidados intensivos; sin embargo estos pacientes presentan menor depuración del metabolito ácido carboxílico.

Pacientes con insuficiencia hepática

El perfil farmacocinético del Remifentanilo no cambia en esta población de pacientes y por consiguiente no es necesario ajustar la dosis inicial en comparación con la utilizada en adultos sanos. Sin embargo los pacientes con insuficiencia hepática grave pueden ser ligeramente más sensibles a los efectos depresores respiratorios del Remifentanilo. Estos pacientes deben ser monitorizados de cerca y la dosis de Remifentanilo titulada según las necesidades individuales.

Pacientes de neurocirugía

No se requieren recomendaciones especiales de dosis de acuerdo con la experiencia clínica limitada en pacientes sometidos a neurocirugía.

Pacientes ASA III/ IV

Anestesia general

Los efectos hemodinámicos de los opioides potentes pueden ser más pronunciados en los pacientes ASA III/IV. Remifentanilo se debe administrar con precaución en esta población, se recomienda reducir la dosis inicial y luego titular según el efecto.



No hay datos suficientes para dar recomendaciones de dosificación en niños.

En pacientes ASA III o IV por TCI debe utilizarse una concentración objetivo inicial más baja de 1,5 a 4 ng/ml y luego titularse según la respuesta.

Anestesia cardíaca

No se requiere disminuir la dosis inicial.

Pautas de velocidad de infusión del Remifentanilo para la infusión controlada manualmente

Tabla 7: Velocidades de infusión de Remifentanilo (ml/kg/h)

Velocidad de entrega del medicamento ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	Velocidad de Distribución de la Infusión (ml/kg/h) para concentraciones de solución de			
	20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 1 mg/50 ml	25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 1 mg/40 ml	50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 1 mg/20 ml	250 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 10 mg/40 ml
0,0125	0,038	0,03	0,015	No se recomienda
0,025	0,075	0,06	0,03	No se recomienda
0,05	0,15	0,12	0,06	0,012
0,075	0,23	0,18	0,09	0,018
0,1	0,3	0,24	0,12	0,024
0,15	0,45	0,36	0,18	0,036
0,2	0,6	0,48	0,24	0,048
0,25	0,75	0,6	0,3	0,06
0,5	1,5	1,2	0,6	0,12
0,75	2,25	1,8	0,9	0,18
1,0	3,0	2,4	1,2	0,24
1,25	3,75	3,0	1,5	0,3
1,5	4,5	3,6	1,8	0,36
1,75	5,25	4,2	2,1	0,42
2,0	6,0	4,8	2,4	0,48

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 8: Velocidades de infusión de Remifentanilo (ml/h) para una solución de 20 µg/ml

Velocidad de Infusión (µg/kg/min)	Peso corporal paciente (kg)						
	5	10	20	30	40	50	60
0.0125	0.1 88	0.3 75	0. 75	1.1 25	1.5	1.8 75	2.2 5
0.025	0.3 75	0.7 5	1. 5	2.2 5	3.0	3.7 5	4.5
0.05	0.7 5	1.5	3. 0	4.5	6.0	7.5	9.0
0.075	1.1 25	2.2 5	4. 5	6.7 5	9.0	11. 25	13. 5
0.1	1.5	3.0	6. 0	9.0	12. 0	15. 0	18. 0
0.15	2.2 5	4.5	9. 0	13. 5	18. 0	22. 5	27. 0
0.2	3.0	6.0	12. 0	18. 0	24. 0	30. 0	36. 0
0.25	3.7 5	7.5	15. 0	22. 5	30. 0	37. 5	45. 0
0.3	4.5	9.0	18. 0	27. 0	36. 0	45. 0	54. 0
0.35	5.2 5	10. 5	21. 0	31. 5	42. 0	52. 5	63. 0
0.4	6.0	12. 0	24. 0	36. 0	48. 0	60. 0	72. 0

Tabla 9: Velocidades de infusión de Remifentanilo (ml/h) para una solución de 25 µg/ml

Velocidad de Infusión (µg/kg/min)	Peso corporal paciente (kg)									
	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
0.0125	0.3	0. 6	0. 9	1. 2	1. 5	1.8	2.1	2.4	2.7	3.0

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



0.025	0.6	1.2	1.8	2.4	3.0	3.6	4.2	4.8	5.4	6.0
0.05	1.2	2.4	3.6	4.8	6.0	7.2	8.4	9.6	10.8	12.0
0.075	1.8	2.7	3.6	4.5	5.4	6.3	7.2	8.1	9.0	10.8
0.1	2.4	3.6	4.8	6.0	7.2	8.4	9.6	10.8	12.0	14.4
0.15	3.6	5.4	7.2	9.0	10.8	12.6	14.4	16.2	18.0	21.6
0.2	4.8	7.2	9.6	12.0	14.4	16.8	19.2	21.6	24.0	28.8

Tabla 10: Velocidades de infusión de Remifentanilo (ml/h) para una solución de 50 µg /ml

Velocidad de Infusión (µg/kg/min)	Peso corporal paciente (kg)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
0.025	0.9	1.2	1.5	1.8	2.1	2.4	2.7	3.0
0.05	1.8	2.4	3.0	3.6	4.2	4.8	5.4	6.0
0.075	2.7	3.6	4.5	5.4	6.3	7.2	8.1	9.0
0.1	3.6	4.8	6.0	7.2	8.4	9.6	10.8	12.0
0.15	5.4	7.2	9.0	10.8	12.6	14.4	16.2	18.0
0.2	7.2	9.6	12.0	14.4	16.8	19.2	21.6	24.0
0.25	9.0	12.0	15.0	18.0	21.0	24.0	27.0	30.0
0.5	18.0	24.0	30.0	36.0	42.0	48.0	54.0	60.0
0.75	27.0	36.0	45.0	54.0	63.0	72.0	81.0	90.0
1.0	36.0	48.0	60.0	72.0	84.0	96.0	108.0	120.0
1.25	45.0	60.0	75.0	90.0	105.0	120.0	135.0	150.0
1.5	54.0	72.0	90.0	108.0	126.0	144.0	162.0	180.0
1.75	63.0	84.0	105.0	126.0	147.0	168.0	189.0	210.0

Acta No. 24 de 2019 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2.0	72. 0	96. 0	120 .0	144 .0	168 .0	192 .0	216 .0	240 .0
-----	----------	----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------

Tabla 11: Velocidades de infusión de Remifentanilo (ml/h) para una solución de 250 µg /ml

Velocidad de Infusión (µg/kg/min)	Peso corporal paciente (kg)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
0.1	0.7 2	0.96	1.2 0	1.4 4	1.6 8	1.9 2	2.1 6	2.4 0
0.15	1.0 8	1.44	1.8 0	2.1 6	2.5 2	2.8 8	3.2 4	3.6 0
0.2	1.4 4	1.92	2.4 0	2.8 8	3.3 6	3.8 4	4.3 2	4.8 0
0.25	1.8 0	2.40	3.0 0	3.6 0	4.2 0	4.8 0	5.4 0	6.0 0
0.5	3.6 0	4.80	6.0 0	7.2 0	8.4 0	9.6 0	10. 80	12. 00
0.75	5.4 0	7.20	9.0 0	10. 80	12. 60	14. 40	16. 20	18. 00
1.0	7.2 0	9.60	12. 00	14. 40	16. 80	19. 20	21. 60	24. 00
1.25	9.0 0	12.0 0	15. 00	18. 00	21. 00	24. 00	27. 00	30. 00
1.5	10. 80	14.4 0	18. 00	21. 60	25. 20	28. 80	32. 40	36. 00
1.75	12. 60	16.8 0	21. 00	25. 20	29. 40	33. 60	37. 80	42. 00
2.0	14. 40	19.2 0	24. 00	28. 80	33. 60	38. 40	43. 20	48. 00

Nuevas advertencias y precauciones:

Advertencias y Precauciones

El Remifentanilo debe ser administrado exclusivamente en un entorno totalmente equipado para el seguimiento y el apoyo de la función respiratoria y cardiovascular, y por personas especialmente capacitadas en el uso de medicamentos anestésicos y el reconocimiento y el manejo de los posibles efectos adversos esperados de los opioides potentes, incluida la

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reanimación cardíaca y respiratoria. Esta formación debe incluir el establecimiento y mantenimiento de una vía aérea permeable y ventilación asistida.

Debido a que los pacientes ventilados mecánicamente en cuidados intensivos no fueron evaluados después de los tres días, no hay evidencia de la seguridad y eficacia de un tratamiento más prolongado. Por tanto no se recomienda el uso prolongado en los pacientes de cuidados intensivos.

Rápido inicio de acción/ transición a la analgesia alternativa

Debido al rápido inicio de acción del Remifentanilo, los pacientes pueden salir rápidamente de la anestesia sin actividad residual opioide entre los 5 y los 10 minutos posteriores a la interrupción del Remifentanilo. Después de su administración, se debe prestar atención al potencial desarrollo de tolerancia e hiperalgesia por ser un agonista opioide μ . Por tanto antes de suspender el Remifentanilo, los pacientes deben recibir agentes analgésicos y sedantes alternativos con la suficiente antelación, para permitir que los efectos terapéuticos de estos agentes se instauren, evitar la hiperalgesia y los cambios hemodinámicos concomitantes

En aquellos pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos donde se anticipa dolor posoperatorio, los analgésicos deben administrarse antes de la suspensión del Remifentanilo. Se debe esperar el tiempo suficiente para que el analgésico de acción más prolongada alcance su máximo efecto. La elección del analgésico debe ser apropiada para el procedimiento quirúrgico del paciente y el nivel de atención posoperatoria. El paciente debe ser cuidadosamente monitoreado cuando se administren otros agentes opioides, como parte del régimen de transición hacia la analgesia alternativa. El beneficio de proporcionar una analgesia posoperatoria adecuada debe ser siempre ponderado con el riesgo potencial de depresión respiratoria de estos agentes.

Interrupción del tratamiento

Los síntomas después de retirar el Remifentanilo tales como taquicardia, hipertensión y agitación se han informado con poca frecuencia después de la interrupción súbita, particularmente después de la administración prolongada mayor a 3 días. La reintroducción y la disminución de la infusión han sido beneficiosas en los casos reportados. No se recomienda el uso de Remifentanilo B. Braun en los pacientes con asistencia respiratoria mecánica en cuidados intensivos y para tratamientos de duración superior a 3 días.

Rigidez muscular - prevención y manejo

Puede ocurrir rigidez muscular con las dosis recomendadas. Al igual que otros opioides, la incidencia de rigidez muscular está relacionada con la dosis y la velocidad de administración. Por esto las inyecciones en bolo se deben administrar mínimo durante 30 segundos. La rigidez muscular inducida por Remifentanilo debe ser tratada en el contexto de la condición clínica del paciente y con las medidas de apoyo apropiadas incluyendo el soporte ventilatorio.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La rigidez muscular excesiva que ocurre durante la inducción de la anestesia debe ser tratada administrando un bloqueador neuromuscular y/o agentes hipnóticos adicionales. La rigidez muscular por el uso del Remifentanilo como analgésico, se puede tratar al detener o disminuir la velocidad de administración del Remifentanilo.

La rigidez muscular se resuelve en cuestión de minutos después de suspender la infusión del Remifentanilo. Alternativamente se puede administrar un antagonista opioide μ ; sin embargo esto puede revertir o atenuar el efecto analgésico del Remifentanilo.

Depresión respiratoria - medidas de prevención y tratamiento

Al igual que todos los opioides potentes, la analgesia profunda se acompaña de depresión respiratoria marcada. Por lo tanto, el Remifentanilo sólo debe utilizarse en áreas donde estén disponibles instalaciones para el control y el tratamiento de la depresión respiratoria. Debe tenerse especial cuidado en pacientes con función pulmonar deteriorada y con insuficiencia hepática grave. Estos pacientes pueden ser ligeramente más sensibles a los efectos depresores respiratorios del Remifentanilo, deben ser monitorizados de cerca y la dosis de Remifentanilo debe titularse según las necesidades de cada paciente.

La aparición de depresión respiratoria debe ser manejada de forma apropiada disminuyendo la velocidad de infusión en un 50% o interrumpiendo temporalmente la infusión. A diferencia de otros análogos del Fentanilo, el Remifentanilo no ha demostrado causar la depresión respiratoria recurrente, incluso después de la administración prolongada. Sin embargo en presencia de factores de confusión como la administración accidental de dosis en bolo y la administración concomitante de opioides de acción prolongada, se ha reportado depresión respiratoria 50 minutos después de interrumpir la infusión. Considerando que muchos factores pueden afectar la recuperación posoperatoria, es importante asegurar que el paciente alcance una conciencia plena y ventilación espontánea adecuada antes de que sea dado de alta del área de recuperación.

Efectos cardiovasculares

La hipotensión y la bradicardia pueden dar lugar a asistolia y paro cardíaco, se pueden tratar disminuyendo la velocidad de infusión del Remifentanilo, la dosis de los anestésicos simultáneos o utilizando líquidos intravenosos, vasopresores o anticolinérgicos según corresponda.

Los pacientes debilitados, hipovolémicos y de edad avanzada pueden ser más sensibles a los efectos cardiovasculares del Remifentanilo.

Administración accidental

Una cantidad suficiente de Remifentanilo puede estar presente en el espacio muerto de la vía IV y/o cánula y causar depresión respiratoria, apnea y/o rigidez muscular, si la línea se lava con líquidos por vía intravenosa u otros medicamentos. Esto puede evitarse administrando

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Remifentanilo a través de una vía intravenosa de flujo rápido o de una vía IV especial que sea removida al suspender el Remifentanilo.

Recién nacidos y lactantes

Hasta el momento es insuficientes la información de uso del Remifentanilo en neonatos y lactantes menores de 1 año.

Uso indebido del medicamento

Al igual que otros opioides, el Remifentanilo puede producir dependencia.

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

Por el uso crónico de opioides se ha observado disminución reversible de los niveles de hormonas sexuales y se puede producir disminución de la libido, impotencia o infertilidad.

Síndrome serotoninérgico

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

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

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

Si hay indicios de síndrome serotoninérgico es necesario considerar la interrupción rápida del Remifentanilo.

Nuevas reacciones adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes asociadas con el Remifentanilo son extensión de la actividad agonista opioide μ . Estas reacciones adversas se resuelven en minutos luego de la interrupción o por disminución de la velocidad de administración del Remifentanilo.

Las siguientes frecuencias se utilizan para clasificar la aparición de reacciones adversas:

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Muy frecuente	$\geq 1/10$
Frecuente	$\geq 1/100$ a $< 1/10$
Poco frecuente	$\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
Rara	$\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
Muy rara	$< 1/10.000$
Desconocida	(la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

La incidencia se enumera enseguida por la clasificación de órganos y sistemas:

Trastornos del sistema inmune

Rara: se han informado reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia, en los pacientes que recibieron Remifentanilo con uno o más agentes anestésicos.

Trastornos psiquiátricos

Desconocida: dependencia al medicamento

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuente: rigidez musculoesquelética

Rara: sedación (durante el despertar después de la anestesia general)

Desconocida: convulsiones

Trastornos cardíacos

Frecuente: bradicardia

Rara: asistolia/paro cardíaco con bradicardia previa en los pacientes tratados con Remifentanilo en combinación con otros anestésicos

Desconocida: bloqueo auriculoventricular

Trastornos vasculares

Muy frecuente: hipotensión

Frecuente: hipertensión posoperatoria

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuente: depresión respiratoria aguda, apnea

Poco frecuente: hipoxia

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuente: náuseas, vómitos

Poco frecuente: estreñimiento

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuente: prurito

Trastornos generales y en el sitio de administración

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Frecuente: escalofríos posoperatorios
Poco frecuente: dolor posoperatorio
Desconocida: tolerancia al medicamento

Interrupción del tratamiento

Los síntomas después de retirar el Remifentanilo tales como taquicardia, hipertensión y agitación se han informado con poca frecuencia después de la interrupción súbita, particularmente después de la administración prolongada mayor a 3 días

Reporte de reacciones adversas

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

Nuevas interacciones:

Interacciones

El Remifentanilo no es metabolizado por la colinesterasa plasmática, por lo tanto no se prevén interacciones con los fármacos metabolizados por esta enzima.

- **Fármacos depresores del SNC**

Al igual que otros opioides, el Remifentanilo administrado por infusión manual o por TCI disminuye la cantidad o dosis requerida de los anestésicos inhalados, IV y de las benzodiazepinas para anestesia. Los pacientes pueden experimentar mayor incidencia de los efectos adversos asociados a los fármacos concomitantes, depresores del SNC si no se reduce su dosis.

- **Otros opioides**

Es muy limitada la información de interacciones farmacológicas con otros opioides y su relación con la anestesia.

- **Medicamentos cardiodepresores, bloqueadores beta y de los canales de calcio**

Los efectos cardiovasculares del Remifentanilo (hipotensión y bradicardia) se pueden exacerbar en los pacientes que reciben concomitantemente fármacos depresores cardíacos como los beta-bloqueadores y los bloqueadores de canales de calcio.

Modificación de otras secciones:

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Remifentanilo B. Braun solamente debe utilizarse durante el embarazo si los beneficios potenciales justifican el riesgo para el feto.

Trabajo de parto y alumbramiento

No hay datos suficientes para recomendar el uso de Remifentanilo durante el parto y la cesárea. El Remifentanilo cruza la barrera placentaria y los análogos del Fentanilo pueden causar depresión respiratoria en el niño.

Lactancia materna

Se desconoce si el Remifentanilo se excreta en la leche humana. Los análogos del Fentanilo se excretan en la leche humana y después de administrar Remifentanilo en ratas se encontró material relacionado con el Remifentanilo en la leche de rata.

Por lo anterior se debe advertir a las mujeres que amamantan interrumpir la lactancia durante las 24 horas posteriores a la administración del Remifentanilo.

Efectos en la conducción y uso de máquinas

El Remifentanilo tiene un efecto significativo en la capacidad de conducir y utilizar máquinas. El médico debe decidir cuándo se reanudan estas actividades.

Si después de la aplicación de Remifentanilo está prevista el alta temprana, se debe advertir al paciente de no conducir automóviles ni utilizar maquinaria luego del tratamiento con agentes anestésicos. Es aconsejable que el paciente esté acompañado al regresar a casa y que evite el consumo de alcohol.

Sobredosis

Síntomas

Al igual que con todos los analgésicos opioides potentes, la sobredosis se manifiesta por extensión de los efectos farmacológicamente previsibles del Remifentanilo. Debido a que la duración de acción es muy corta, el potencial de efectos nocivos por sobredosis se limita al período de tiempo inmediato después de la administración del medicamento. La respuesta a la interrupción del medicamento es rápida y se restablecen los valores basales en un plazo de diez minutos.

Tratamiento

En caso de sobredosis o sospecha de sobredosis, se deben tomar las siguientes medidas: suspender la administración del Remifentanilo, mantener la vía aérea permeable, iniciar la ventilación asistida o controlada con oxígeno y mantener la función cardiovascular adecuada. Si la depresión respiratoria se asocia con rigidez muscular, se puede requerir un bloqueador neuromuscular para facilitar la respiración asistida o controlada. Pueden emplearse líquidos

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



intravenosos y agentes vasopresores para el tratamiento de la hipotensión y otras medidas de apoyo.

La administración intravenosa de un antagonista opioide como la Naloxona se puede utilizar como antídoto específico adicional al soporte ventilatorio para tratar la depresión respiratoria grave y la rigidez muscular. Es poco probable que la duración de la depresión respiratoria por sobredosis con Remifentanilo exceda la duración del efecto del antagonista opioide.

Propiedades Farmacológicas

Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico

Anestésico opioide

Código ATC: N01A H06

Remifentanilo es un agonista μ -opioide selectivo de inicio rápido y duración de acción muy corta. La actividad opioide μ del Remifentanilo, se contrarresta con antagonistas narcóticos como la naloxona.

Los ensayos de histamina en pacientes y voluntarios sanos no evidenciaron elevación en los niveles de histamina después de la administración de Remifentanilo en dosis en bolo hasta 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

Recién nacidos y lactantes (menores de 1 año)

En un estudio aleatorio (proporción 2: 1 de remifentanilo: halotano), abierto, en grupos paralelos, multicéntrico en 60 niños pequeños y neonatos ≤ 8 semanas de edad (5,5 semanas promedio) con estado físico ASA I-II que se sometieron a una piloromiotomía, la eficacia y seguridad del remifentanilo (administrado como una infusión continua inicial de 0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ más dosis suplementarias o cambios en la tasa de infusión según sea necesario) se comparó con la del Halotano (administrado al 0,4% con incrementos adicionales según sea necesario). El mantenimiento de la anestesia se alcanzó con la administración adicional de óxido nitroso (N_2O) 70% y oxígeno 30%. Los tiempos de recuperación fueron superiores en el grupo de remifentanilo en comparación con el grupo de halotano (no significativos). El uso para anestesia intravenosa total (TIVA) en cirugía pediátrica de niños desde los 6 meses hasta los 16 años de edad, fue comparado con la anestesia por inhalación en tres estudios aleatorizados abiertos. Los resultados se resumen en la siguiente tabla:

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Intervención Quirúrgica	Edad (v), (N)	Condición del estudio (mantenimiento)	Extubación (min) (Promedio SD)
Cirugía abdominal/ urológica inferior	0.5-16 (120)	TIVA: propofol (5-10 mg/kg/h) + remifentanilo (0.125-1.0 µg/kg/min) Anestesia inhalatoria: sevoflurano (1.0-1.5 MAC) + remifentanilo (0.125-1.0µg/kg/min)	11.8 (4.2) 15.0 (5.6) (p<0.05)
Cirugía ENT	4-11 (50)	TIVA: propofol (3 mg/kg/h) + remifentanilo (0.5 µg/kg/min) Anestesia inhalatoria: desflurano (1.3 MAC) + mezcla N ₂ O	11 (3.7) 9.4 (2.9) no significativa
Cirugía General o ENT	2-12 (153)	TIVA: propofol (100-200 µg/kg/min) + remifentanilo (0.2-0.5 µg/kg/min) Anestesia inhalatoria: sevoflurano (1.0-1.5 MAC) + mezcla N ₂ O	Tiempos de extubación comparables (con base en los datos limitados)

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el estudio de cirugía abdominal/ urológica inferior que comparaba el remifentanilo/propofol con remifentanilo/sevoflurano, la hipotensión fue significativamente más frecuente con remifentanilo/sevoflurano y la bradicardia con remifentanilo/propofol. En el estudio en cirugía ENT que comparo remifentanilo/Propofol con desflurano/óxido nitroso, la frecuencia cardíaca fue significativamente mayor en los sujetos que recibieron desflurano/óxido nitroso en comparación con los que recibieron remifentanilo/propofol y los valores basales.

Propiedades Farmacocinéticas

Después de administrar las dosis recomendadas del Remifentanilo, la vida media biológica efectiva es de 3 a 10 minutos.

La depuración promedio del Remifentanilo en adultos sanos jóvenes es de 40 ml/min/Kg, el volumen central de distribución es 100 ml/ Kg y el volumen de distribución en el estado estacionario es de 350 ml/Kg.

Las concentraciones sanguíneas de Remifentanilo son proporcionales al rango de las dosis recomendadas. Por cada incremento de 0.1 µg/kg/min en la velocidad de infusión intravenosa, la concentración sanguínea aumenta hasta 2,5 ng/mL.

Aproximadamente el 70% del Remifentanilo se une a las proteínas plasmáticas.

Metabolismo

El Remifentanilo es un opioide metabolizado por esterasa que es susceptible al metabolismo de esterasas tisulares y sanguíneas no específicas. El metabolito resultante es un ácido carboxílico prácticamente inactivo (1/4600 de la potencia).

Anestesia Cardíaca

La depuración del Remifentanilo disminuye un 20% aproximadamente durante el bypass cardiopulmonar hipotérmico (28°C). La depuración disminuye un 3% por cada grado centígrado de reducción en la temperatura corporal.

Insuficiencia Renal

La recuperación rápida de la sedación y analgesia obtenida con el Remifentanilo no se ve alterada por el estado renal.

La farmacocinética del Remifentanilo no cambia significativamente en los pacientes con insuficiencia renal incluso después de 3 días de administración en la unidad de cuidados intensivos.

La depuración del metabolito de ácido carboxílico disminuye en los pacientes con insuficiencia renal. Se espera que la concentración del metabolito ácido carboxílico alcance 100 veces el

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



nivel del Remifentanilo en el estado estacionario en los pacientes con insuficiencia renal moderada/ severa en cuidados intensivos. Los datos clínicos demuestran que la acumulación del metabolito no tiene efectos clínicos μ opioides incluso después de administrar infusiones de Remifentanilo durante 3 días.

Hasta ahora no hay información de la seguridad y farmacocinética de los metabolitos después de los 3 días de administración del Remifentanilo.

No hay evidencia de que el Remifentanilo sea extraído durante la terapia de reemplazo renal.

Durante la hemodiálisis se extrae del 25 al 35% del metabolito ácido carboxílico. En los pacientes con anuria la vida media del metabolito aumenta a 30 horas.

Insuficiencia Hepática

La farmacocinética del Remifentanilo no se altera en los pacientes con insuficiencia hepática que esperan trasplante de hígado ni durante la cirugía de trasplante. Los pacientes con insuficiencia hepática severa pueden ser ligeramente más sensibles a los efectos depresores respiratorios, por lo que deben ser monitorizados de cerca y la dosis de Remifentanilo debe ser titulada según los requerimientos del paciente.

Propiedades Farmacéuticas

Excipientes

Glicina, ácido clorhídrico (para ajustar el pH).

Incompatibilidades

El Remifentanilo no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto los mencionados en la sección 5.6.

No se debe incorporar en la inyección de Lactato de Ringer ni en la de Glucosa 50mg/ml (5%) con Lactato de Ringer. Tampoco se debe mezclar con Propofol. La compatibilidad cuando se administra en un catéter intravenoso se describe en la sección 5.6.

No se recomienda administrar el Remifentanilo en la misma línea intravenosa con plasma/ suero/ sangre porque las esterases inespecíficas de los productos derivados de la sangre pueden provocar la hidrólisis del Remifentanilo a su metabolito inactivo.

El Remifentanilo no se debe mezclar con otros medicamentos antes de su administración.

Vida útil

Acta No. 24 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

Sin abrir
18 meses

Después de la reconstitución/ dilución

La estabilidad química y física en uso se ha demostrado durante 24 horas a 25°C.

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

Condiciones de almacenamiento

Conservar a temperaturas inferiores a 30 °C
No refrigerar ni congelar.

Presentaciones comerciales
Caja por 5 viales de vidrio

Condiciones de uso y eliminación

Reconstitución

Remifentanilo B. Braun debe ser preparado para uso intravenoso añadiendo el volumen adecuado de uno de los siguientes diluyentes para dar una solución reconstituida con una concentración aproximada de 1 mg/ml.

Presentación	Volumen de diluyente a ser agregado	Concentración de la solución reconstituida
Remifentanilo B. Braun 2 mg	2 ml	1 mg/ml

Agitar hasta que esté completamente disuelto. La solución reconstituida debe ser transparente, incolora y libre de partículas visibles.

Dilución adicional

Después de reconstituir el polvo liofilizado de Remifentanilo, se pueden hacer más diluciones.

Acta No. 24 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





Para la infusión controlada manualmente el medicamento puede diluirse para obtener concentraciones desde 20 hasta 250 $\mu\text{g/ml}$ (50 $\mu\text{g/ml}$ es la dilución recomendada para adultos y de 20 a 25 $\mu\text{g/ml}$ para pacientes pediátricos mayores de 1 año de edad).

Para la infusión controlada por objetivo (TCI), la dilución recomendada del Remifentanilo B. Braun es de 20 a 50 $\mu\text{g/ml}$.

La dilución depende de la capacidad técnica del dispositivo de infusión y de las necesidades previstas del paciente.

Una de las siguientes soluciones inyectables debe ser utilizada para la dilución:

- Agua para preparaciones inyectables.
- Glucosa 50 mg/ml (5%)
- Glucosa 50 mg/ml (5%) y Cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %)
- Cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %)
- Cloruro de sodio 4,5 mg/ml (0,45%)

También se pueden utilizar los siguientes líquidos intravenosos cuando se administra en un catéter intravenoso:

- Inyección de lactato de Ringer
- Solución inyectable de Lactato de Ringer y Glucosa 50 mg/ml (5%)

Remifentanilo B. Braun es compatible con Propofol cuando se administra en un catéter intravenoso.

No debe utilizarse ningún otro diluyente.

La solución debe ser inspeccionada visualmente para detectar partículas antes de su administración. La solución sólo debe usarse si la solución es transparente y está libre de partículas.

Idealmente, las infusiones intravenosas de Remifentanilo deben prepararse en el momento de la administración.

El contenido del vial es para un solo uso. Cualquier residuo del medicamento o el producto sin utilizar debe eliminarse de acuerdo con las normativas locales.

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

Acta No. 24 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 advertencias y precauciones**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Modificación de otras secciones**
- **Instrucciones de uso Versión Junio 2019**

Nueva dosificación:

Posología y Forma de Administración

El Remifentanilo debe ser administrado exclusivamente en un entorno totalmente equipado para el seguimiento y el apoyo de la función respiratoria y cardiovascular, y por personas específicamente entrenadas en el uso de medicamentos anestésicos, el reconocimiento y manejo de las reacciones adversas esperadas de los opioides potentes, incluida la reanimación cardíaca y respiratoria. Esta formación debe incluir el establecimiento y mantenimiento de una vía aérea permeable y la ventilación asistida.

Las infusiones continuas de Remifentanilo deben administrarse mediante un dispositivo de infusión calibrado en una vía intravenosa de flujo rápido o a través de una vía IV exclusiva. Esta vía de infusión debe conectarse a la cánula venosa o en su cercanía y prepararse, para reducir al mínimo el espacio muerto potencial. Las tablas y ejemplos de velocidad de infusión por peso corporal para ajustarse a los requerimientos del paciente se muestran más abajo.

Se debe tener cuidado para evitar la obstrucción o desconexión de las vías de infusión y para limpiar adecuadamente las vías, eliminando los residuos de Remifentanilo después del uso. Se deben retirar las vías/ sistemas de infusión IV después de su uso para evitar la administración accidental.

El Remifentanilo se puede administrar mediante infusión controlada por objetivo (TCI, por sus siglas en inglés), con un dispositivo de infusión aprobado que incorpore el modelo farmacocinético Minto, con covariables para la edad y la masa corporal magra (MCM).

El Remifentanilo se administra por vía intravenosa y no por inyección epidural o intratecal.

Dilución

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Después de reconstituir el polvo liofilizado de Remifentanilo, se pueden hacer más diluciones. Ver Condiciones de Almacenamiento, de uso y eliminación para las instrucciones de dilución, reconstitución y los diluyentes recomendados antes de la administración.

Anestesia general

La administración de Remifentanilo debe ser personalizada de acuerdo con la respuesta del paciente.

Adultos

Administración por infusión controlada manualmente (MCI por sus siglas en inglés)

Tabla 1: Guía de dosificación para adultos

INDICACIÓN	REMIFENTANIL INYECCIÓN EN BOLO	REMIFENTANIL O INFUSIÓN CONTINUA	
		Velocidad Inicial	Margen
Inducción de la anestesia	1 (administrada en no menos de 30 segundos)	0,5 a 1	-
Mantenimiento de la anestesia en pacientes ventilados			
Óxido nitroso (66%)	0,5 a 1	0,4	0,1 a 2
Isoflurano (Dosis inicial de 0.5 MAC=concentración alveolar mínima)	0,5 a 1	0,25	0,05 a 2

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Propofol (Dosis inicial 100µg/Kg/min)	0,5 a 1	0,25	0,05 a 2
--	----------------	-------------	---------------------

Cuando en la inducción se administra Remifentanilo por inyección en bolo, la duración no debe ser inferior a los 30 segundos.

A las dosis recomendadas anteriormente, el Remifentanilo reduce significativamente la cantidad del agente hipnótico requerido para mantener la anestesia. Por lo tanto, el Isoflurano y el Propofol deben administrarse según las recomendaciones anteriores para evitar el aumento de los efectos hemodinámicos (hipotensión y bradicardia) del Remifentanilo.

No hay recomendaciones de dosificación por el uso simultáneo de otros hipnóticos con Remifentanilo, diferentes a las enunciadas en la tabla.

Inducción de la anestesia

Para la inducción de la anestesia el Remifentanilo debe administrarse con la dosis estándar de un agente hipnótico como el Propofol, el Tiopental o el Isoflurano. La administración de Remifentanilo después de un agente hipnótico reducirá la incidencia de rigidez muscular. El Remifentanilo puede administrarse a una velocidad de infusión de 0,5 a 1 µg/kg/min, con o sin una inyección inicial en bolo de 1 µg/kg administrada mínimo durante 30 segundos. Si la entubación endotraqueal se va a realizar después de 8 a 10 minutos del inicio de la infusión de Remifentanilo, entonces no es necesaria la inyección en bolo.

Mantenimiento de la anestesia en pacientes ventilados

Después de la entubación endotraqueal, debe reducirse la velocidad de infusión del Remifentanilo de acuerdo con la técnica anestésica, como se indica en la tabla anterior. Debido al rápido inicio y a la corta duración de acción del Remifentanilo, la velocidad de administración durante la anestesia puede aumentarse gradualmente del 25% al 100% o disminuirse progresivamente del 25% al 50%, cada 2 a 5 minutos hasta alcanzar el nivel deseado de respuesta opioide µ. Pueden administrarse inyecciones complementarias en bolo cada 2 a 5 minutos como respuesta a la anestesia ligera.

Anestesia en pacientes con respiración espontánea y vía aérea asegurada (por ejemplo, anestesia con mascarilla laríngea)

En pacientes anestesiados que respiran espontáneamente con una vía aérea asegurada, es probable que se produzca depresión respiratoria. Por lo tanto se debe prestar atención a los efectos respiratorios, combinados posiblemente con rigidez muscular. Se requiere cuidado especial para ajustar la dosis a las necesidades del paciente y dar asistencia respiratoria; e instalaciones adecuadas para hacer

Acta No. 24 de 2019 SEM

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



seguimiento a los pacientes que hayan recibido Remifentanilo. Es esencial que dichas instalaciones estén totalmente equipadas para manejar todos los grados de depresión respiratoria (por entubación) y/o rigidez muscular.

En los pacientes anestesiados con respiración espontánea, la velocidad recomendada del inicio de infusión para analgesia suplementaria es de 0,04 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ con titulación según el efecto. Se ha estudiado todo el rango de velocidades de infusión desde 0,025 hasta 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

No se recomiendan las inyecciones en bolo para los pacientes anestesiados que respiran espontáneamente.

El Remifentanilo no se debe utilizar como analgésico en los procedimientos cuyos pacientes permanecen conscientes o quienes no reciben ningún apoyo de las vías aéreas.

Medicación concomitante

El Remifentanilo disminuye las cantidades o dosis de anestésicos inhalatorios, hipnóticos y benzodiazepinas requeridos para anestesia.

Las dosis de los siguientes agentes utilizados en anestesia: Isoflurano, Tiopental, Propofol y Temazepam se han reducido hasta en un 75% cuando se usan conjuntamente con Remifentanilo.

Pautas para la interrupción/ continuidad en el período posoperatorio inmediato

Debido al rápido inicio de acción del Remifentanilo ninguna actividad residual opioide se presenta entre los 5 y los 10 minutos posteriores a la interrupción. En aquellos pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos donde se anticipa dolor posoperatorio, los analgésicos deben administrarse antes de la suspensión del Remifentanilo. Se debe esperar el tiempo suficiente para que el analgésico de acción más prolongada alcance su máximo efecto. La elección del analgésico debe ser apropiada para el procedimiento quirúrgico del paciente y el nivel de atención posoperatoria.

Si el analgésico de acción prolongada no ha alcanzado el efecto adecuado antes del final de la cirugía, se puede continuar la administración de Remifentanilo para mantener la analgesia durante el posoperatorio inmediato hasta que el analgésico de acción prolongada haya alcanzado el máximo efecto.

Si se continúa el uso de Remifentanilo después del procedimiento, sólo debe utilizarse en un entorno totalmente equipado para el seguimiento y el apoyo de las funciones respiratoria y cardiovascular, bajo la estrecha supervisión de personas con una formación específica en el reconocimiento y manejo de los efectos respiratorios de los opioides potentes.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Además se recomienda que los pacientes después de la cirugía sean estrechamente monitoreados para el dolor, hipotensión y bradicardia.

En la sección “Cuidados intensivos” se presenta más información sobre la administración en pacientes con asistencia respiratoria mecánica en cuidados intensivos.

En pacientes que respiran espontáneamente la velocidad de infusión inicial de Remifentanilo se puede disminuir a 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ y posteriormente puede ser aumentada o reducida cada 5 minutos en cantidades de 0,025 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ para compensar el grado de analgesia respecto al grado de depresión respiratoria.

En pacientes que respiran espontáneamente no se recomiendan dosis en bolo para la analgesia durante el período posoperatorio.

Administración por infusión controlada por objetivo (TCI por sus siglas en inglés)

Inducción y mantenimiento de la anestesia en pacientes ventilados

La TCI de Remifentanilo se debe utilizar en asociación con un agente hipnótico por vía intravenosa o por inhalación durante la inducción y el mantenimiento de la anestesia en pacientes adultos ventilados. En asociación con estos agentes por lo general se alcanza una analgesia adecuada para la inducción de la anestesia y la cirugía, con concentraciones de Remifentanilo en sangre desde 3 hasta 8 ng/ml. El Remifentanilo se debe titular según la respuesta individual de cada paciente. Para procedimientos quirúrgicos particularmente estimulantes, se requieren concentraciones objetivo en sangre hasta 15 ng/ml.

A las dosis recomendadas anteriormente, el Remifentanilo reduce significativamente la cantidad requerida del agente hipnótico para mantener la anestesia. Isoflurano y Propofol deben administrarse siguiendo las recomendaciones para evitar el aumento de los efectos hemodinámicos (hipotensión y bradicardia) del Remifentanilo..

La siguiente tabla muestra la concentración sanguínea de Remifentanilo equivalente utilizando un enfoque de TCI para diversas velocidades de infusión controladas manualmente en el estado estacionario:

Tabla 2: Concentraciones sanguíneas estimadas de Remifentanilo (nanogramos/ml) utilizando el modelo farmacocinético Minto (1997) en un paciente masculino de 70 kg, 170 cm, 40 años de edad, para diferentes velocidades de infusión controladas manualmente (microgramos/kg/min) en estado estacionario



Velocidad de infusión de Remifentanilo	Concentración sanguínea de Remifentanilo
0,05	1,3
0,10	2,6
0,25	6,3
0,40	10,4
0,50	12,6
1,0	25,2
2,0	50,5

No se recomienda la administración de Remifentanilo por TCI para la anestesia en ventilación espontánea, porque los datos son insuficientes.

Pautas para la interrupción/ continuidad en el período posoperatorio inmediato

Al final de la cirugía cuando se detiene la infusión TCI o se reduce la concentración objetivo, es probable volver a la respiración espontánea con las concentraciones calculadas de Remifentanilo en el rango de 1 a 2 ng/ml. Al igual que con la infusión controlada manualmente, la analgesia posoperatoria se debe establecer antes del final de la cirugía con analgésicos de acción más prolongada.

No se recomienda la administración de Remifentanilo por TCI para el manejo de la analgesia posoperatoria, porque los datos son insuficientes.

Pacientes pediátricos (1 a 12 años de edad)

La administración conjunta de Remifentanilo con agentes anestésicos intravenosos para la inducción de anestesia no ha sido estudiada en detalle y por tanto no se recomienda. El uso de Remifentanilo por TCI no se ha evaluado en pacientes pediátricos y por lo tanto su administración no está recomendada en estos pacientes.

Mantenimiento de la anestesia

Se recomiendan las siguientes dosis de Remifentanilo para el mantenimiento de la anestesia:

Tabla 3: Guía de dosificación para pacientes pediátricos (1 a 12 años de edad)

AGENTE ANESTÉSICO CONCOMITANTE*	INYECCIÓN EN BOLO DE REMIFENTANILO	REMIFENTANILO INFUSIÓN CONTINUA (µg/kg/min)
---------------------------------	------------------------------------	---

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	($\mu\text{g}/\text{kg}$)	Velocidad Inicial	Velocidad de Mantenimiento
Halotano (dosis inicial de 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 a 1,3
Sevoflurano (dosis inicial de 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 a 0,9
Isoflurano (dosis inicial de 0,5 MAC)	1	0,25	0,06 a 0,9

* Coadministrado con óxido nitroso/oxígeno en proporción de 2:1

Cuando se utiliza inyección en bolo, el Remifentanilo debe administrarse durante al menos 30 segundos. La cirugía debe iniciarse transcurridos mínimo 5 minutos desde el inicio de la infusión de Remifentanilo si no se administró una dosis en bolo simultánea. Para la administración exclusiva de óxido nitroso (70%) y Remifentanilo, las velocidades de infusión para el mantenimiento de la anestesia deben encontrarse entre 0,4 y 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Datos obtenidos de adultos sugieren que la dosis inicial conveniente puede ser 0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, aunque se carece de estudios específicos.

Los pacientes pediátricos deben ser monitorizados y la dosis ajustada a la profundidad de la analgesia adecuada para el procedimiento quirúrgico.

Medicación concomitante

A las dosis recomendadas anteriormente, el Remifentanilo reduce significativamente la cantidad requerida del agente hipnótico para mantener la anestesia. Isoflurano y Propofol deben administrarse siguiendo las recomendaciones para evitar el aumento de los efectos hemodinámicos (hipotensión y bradicardia) del Remifentanilo. No hay datos disponibles de recomendaciones de dosificación por el uso simultáneo de otros hipnóticos con Remifentanilo.

Pautas para el manejo del paciente en el período posoperatorio inmediato

Establecimiento de analgesia alternativa antes de la interrupción del Remifentanilo

Debido al rápido inicio de acción del Remifentanilo ninguna actividad residual opioide se presenta entre los 5 y los 10 minutos posteriores a la interrupción. En aquellos pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos donde se anticipa dolor posoperatorio, los analgésicos deben administrarse antes de la suspensión del Remifentanilo. Se debe esperar el tiempo suficiente para que el analgésico de acción más prolongada alcance su máximo efecto. La elección del analgésico debe ser



apropiada para el procedimiento quirúrgico del paciente y el nivel de atención posoperatoria.

Recién nacidos y lactantes (menores de 1 año)

Existe limitada experiencia de ensayos clínicos con Remifentanilo en recién nacidos y lactantes. Las características farmacocinéticas del Remifentanilo en neonatos y lactantes (menores de 1 año) son comparables a las observadas en adultos después de la corrección de las diferencias por peso corporal. Sin embargo no se recomienda la administración de Remifentanilo a este grupo de edad debido a que los datos clínicos son insuficientes.

Uso en anestesia intravenosa total (TIVA): Existe limitada experiencia de ensayos clínicos con Remifentanilo en TIVA para lactantes. Por consiguiente la información clínica es insuficiente para dar recomendaciones de posología.

Grupos especiales de pacientes

Ver la sección “Posología, grupos especiales de pacientes” para las recomendaciones de dosificación de los grupos especiales de pacientes (obesos y pacientes de edad avanzada, pacientes con insuficiencia renal y con insuficiencia hepática, pacientes sometidos a neurocirugía y pacientes ASA III/IV.

Anestesia cardiaca

Administración por infusión controlada manualmente

Para recomendaciones de dosis en pacientes sometidos a cirugía cardíaca ver la tabla 4 a continuación:

Tabla 4: Guías de dosificación para anestesia cardíaca:

INDICACIÓN	REMIFENTANILO INYECCIÓN EN BOLO ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	REMIFENTANILO INFUSIÓN CONTINUA ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	
		Velocidad Inicial	Velocidades típicas de infusión
Entubación	No se recomienda	1	–



Mantenimiento de la anestesia en pacientes ventilados:			
Isoflurano (dosis inicial de 0,4 MAC)	0,5 a 1	1	0,003 a 4
Propofol (Dosis inicial 50 µg/kg/min)	0,5 a 1	1	0,01 a 4,3
Continuación de la analgesia posoperatoria, antes de la extubación	No se recomienda	1	0 a 1

Período de inducción de la anestesia

Después de la administración de un hipnótico para lograr la pérdida de la conciencia, el Remifentanilo debe administrarse a una velocidad de infusión inicial de 1 µg/kg/min. No se recomienda el uso de inyecciones en bolo de Remifentanilo durante la inducción en pacientes quirúrgicos cardíacos. La entubación endotraqueal debe ocurrir transcurridos mínimo 5 minutos desde el inicio de la infusión.

Período de mantenimiento de la anestesia

Después de la entubación endotraqueal, la velocidad de infusión del Remifentanilo debe ajustarse de acuerdo con las necesidades del paciente. Pueden administrarse dosis en bolo adicionales de ser necesario. En los pacientes de alto riesgo cardíaco, como los sometidos a cirugía valvular o con mala función ventricular izquierda, se debe administrar una dosis máxima en bolo de 0,5 µg/kg.

Estas recomendaciones de dosis también se aplican durante el bypass cardiopulmonar hipotérmico.

Medicación concomitante

A las dosis recomendadas anteriormente, el Remifentanilo reduce significativamente la cantidad requerida del agente hipnótico para mantener la anestesia. Isoflurano y Propofol deben administrarse siguiendo las recomendaciones para evitar el aumento de los efectos hemodinámicos (hipotensión y bradicardia) del Remifentanilo. No hay datos disponibles de recomendaciones de dosificación por el uso simultáneo de otros hipnóticos con Remifentanilo.

Pautas para el manejo posoperatorio del paciente

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Continuación posoperatoria de Remifentanilo para proporcionar analgesia antes del destete para extubación.

Se recomienda mantener la infusión de Remifentanilo a la velocidad intraoperatoria final durante el traslado de los pacientes al área de cuidados posoperatorios. A su llegada a esta zona, el nivel de analgesia y sedación del paciente debe ser vigilado estrechamente y la velocidad de infusión del Remifentanilo ajustada a las necesidades individuales del paciente

Establecimiento de analgesia alternativa antes de la suspensión del Remifentanilo
Debido al rápido inicio de acción del Remifentanilo ninguna actividad residual opioide se presenta entre los 5 y los 10 minutos posteriores a la interrupción. Antes de la suspensión del Remifentanilo, los pacientes deben recibir agentes analgésicos y sedantes alternativos con la suficiente antelación, para permitir que se instauren los efectos terapéuticos de estos agentes. Por ello se recomienda que la elección de los agentes, la dosis y el tiempo de administración sean planeados antes del destete del paciente al ventilador.

Pautas para la suspensión del Remifentanilo

Debido al rápido inicio de acción del Remifentanilo, inmediatamente después de su suspensión en pacientes cardíacos se han reportado hipertensión, escalofríos y dolor. Para minimizar el riesgo de que estas reacciones se presenten, antes de suspender la infusión de Remifentanilo se debe establecer analgesia alternativa adecuada (como se describió previamente). La velocidad de infusión debe reducirse en decrementos de 25% en intervalos de mínimo 10 minutos, hasta que la infusión sea interrumpida. Durante el destete del ventilador la infusión de Remifentanilo no debe aumentarse y sólo se pueden realizar titulaciones decrecientes, complementadas con analgésicos alternativos según sea requerido. Los cambios hemodinámicos como hipertensión y taquicardia deben ser tratados con agentes alternativos, según corresponda.

El paciente debe ser cuidadosamente monitoreado cuando se administren otros agentes opioides como parte del régimen de transición hacia la analgesia alternativa. El beneficio de proporcionar una analgesia posoperatoria adecuada debe ser siempre ponderado con el riesgo potencial de depresión respiratoria de estos agentes.

Administración por infusión controlada por objetivo (Target-Controlled Infusion, TCI)

Inducción y mantenimiento de la anestesia

La TCI de Remifentanilo se debe utilizar en asociación con un agente hipnótico por vía intravenosa o por inhalación durante la inducción y el mantenimiento de la anestesia en pacientes adultos ventilados. En asociación con estos agentes, la analgesia adecuada para la cirugía cardíaca generalmente se alcanza en el extremo superior del rango de concentraciones sanguíneas objetivo de Remifentanilo usadas para intervenciones de

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cirugía general. En estudios clínicos, se han utilizado concentraciones en sangre de hasta 20 ng/ml, tras la titulación de Remifentanilo según la respuesta individual de cada paciente.

A las dosis recomendadas anteriormente, el Remifentanilo reduce significativamente la cantidad requerida del agente hipnótico para mantener la anestesia. Isoflurano y Propofol deben administrarse siguiendo las recomendaciones para evitar el aumento de los efectos hemodinámicos (hipotensión y bradicardia) del Remifentanilo. Para obtener información sobre las concentraciones sanguíneas de Remifentanilo alcanzadas mediante infusión controlada manualmente ver tabla 2, Concentraciones sanguíneas de Remifentanilo (ng/ml) calculadas utilizando el modelo Minto (1997) en la sección “Adultos”).

Pautas para la interrupción/ continuidad en el período posoperatorio inmediato

Al final de la cirugía cuando se detiene la infusión TCI o se reduce la concentración objetivo, es probable volver a la respiración espontánea con las concentraciones calculadas de Remifentanilo en el rango de 1 a 2 ng/ml. Al igual que con la infusión controlada manualmente, la analgesia posoperatoria se debe establecer antes del final de la cirugía con analgésicos de acción más prolongada.

No se recomienda la administración de Remifentanilo por TCI para el manejo de la analgesia posoperatoria, porque los datos son insuficientes.

Cuidados intensivos

Adultos

El Remifentanilo se puede utilizar para proveer analgesia en los pacientes con ventilación mecánica en cuidados intensivos. Si es necesario, se deben aplicar medicamentos sedantes adicionales.

El Remifentanilo ha sido estudiado durante tres días en pacientes en cuidados intensivos y en ensayos clínicos bien controlados. Debido a que los pacientes no fueron evaluados después de los tres días y que no hay evidencia de la seguridad y eficacia de un tratamiento más prolongado, no se recomienda utilizarlo más de tres días.

No se recomienda la administración de Remifentanilo por TCI a los pacientes de la UCI debido a la falta de datos.

En adultos se recomienda iniciar el Remifentanilo con una velocidad de infusión de 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) hasta 0,15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (9 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$). La velocidad de infusión debe ajustarse con incrementos de 0,025 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) hasta alcanzar el nivel

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



deseado de sedación y analgesia. Entre cada ajuste de dosis se debe dejar un período de mínimo 5 minutos. Los niveles de sedación y analgesia deben ser cuidadosamente monitoreados, revaluados regularmente y la velocidad de infusión del Remifentanilo se debe ajustar como corresponda. Si la velocidad de infusión llega a los 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) y no se logra el nivel deseado de sedación, se recomienda iniciar la administración de un agente sedante apropiado. La dosis del sedante debe titularse para obtener el nivel deseado de sedación. Si se requiere más analgesia se pueden hacer incrementos adicionales de 0,025 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) en la velocidad de infusión del Remifentanilo.

La siguiente tabla resume las velocidades de infusión inicial y el rango de dosis usual para el suministro de analgesia y sedación en pacientes individuales:

Tabla 5: Pautas de dosificación para el uso de Remifentanilo en la unidad de cuidados intensivos

INFUSIÓN CONTINUA DE REMIFENTANILO $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$)	
Velocidad Inicial	Margen
0,1 (6) a 0.15 (9)	0,006 (0,38) a 0.74 (44,6)

En la unidad de cuidados intensivos no se recomiendan las dosis en bolo de Remifentanilo.

El uso de Remifentanilo reducirá la dosis necesaria de cualquier agente sedante concomitante. Las dosis típicas de inicio para los agentes sedantes requeridos, se indican a continuación:

Tabla 6: Dosis inicial recomendada de sedantes requeridos

Agente	Bolo	Velocidad de infusión
Propofol	Hasta 0,5	0,5
Midazolam	Hasta	0,03

Para permitir la titulación independiente de los agentes sedantes respectivos, éstos no se deben administrar como mezcla.

Analgesia adicional para los pacientes ventilados sometidos a procedimientos dolorosos



Los pacientes ventilados y sometidos a procedimientos estimulantes y/o dolorosos como aspiración endotraqueal, curaciones y fisioterapia pueden requerir un aumento de la velocidad de infusión de Remifentanilo para proveer cobertura analgésica adicional. Se recomienda mantener una velocidad mínima de infusión del Remifentanilo de $0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ($6 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) por lo menos 5 minutos antes del inicio del procedimiento estimulante. Como respuesta o anticipación a los requerimientos adicionales de analgesia, se pueden hacer ajustes de la dosis cada 2 - 5 minutos, en incrementos del 25% al 50%. Para proveer analgesia adicional durante los procedimientos dolorosos estimulantes se ha utilizado una velocidad de infusión promedio de $0,25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ($15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$), y la velocidad máxima de $0,74 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ($44,4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$).

Establecimiento de analgesia alternativa antes de la suspensión del Remifentanilo

Debido al rápido inicio de acción del Remifentanilo, ninguna actividad residual opiode se presenta entre los 5 y los 10 minutos posteriores a la interrupción, independientemente de la duración de la infusión. Después de administrar Remifentanilo debe prestarse atención al potencial desarrollo de tolerancia e hiperalgesia. Por tanto antes de suspender el Remifentanilo, los pacientes deben recibir agentes analgésicos y sedantes alternativos con la suficiente antelación, para permitir que los efectos terapéuticos de estos agentes se instauren, evitar la hiperalgesia y los cambios hemodinámicos concomitantes. Por ello se recomienda planear la elección de los agentes, la dosis y el tiempo de administración con anterioridad a la suspensión del Remifentanilo. Los analgésicos de acción prolongada, intravenosos o locales, que puedan ser controlados por el personal sanitario o el paciente, son opciones alternativas de analgesia y se deben elegir cuidadosamente de acuerdo con las necesidades de los pacientes.

La administración prolongada de agonistas opioides μ puede inducir el desarrollo de tolerancia.

Pautas para la extubación y la suspensión del Remifentanilo

Para garantizar la recuperación sin problemas del régimen basado en Remifentanilo, se recomienda titular la velocidad de infusión del Remifentanilo en cantidades de $0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ($6 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) durante 1 hora antes de la extubación.

Después de la extubación, la velocidad de infusión debe reducirse en decrementos del 25%, en intervalos de mínimo 10 minutos hasta que la infusión sea interrumpida. Durante el destete del ventilador, la infusión de Remifentanilo no debe aumentar y sólo se pueden realizar titulaciones decrecientes, complementadas con analgésicos alternativos según sea necesario.



Tras la interrupción del Remifentanilo, la cánula IV debe lavarse o eliminarse para evitar una administración accidental posterior.

El paciente debe ser cuidadosamente monitoreado cuando se administren otros agentes opioides como parte del régimen de transición hacia la analgesia alternativa. El beneficio de proporcionar una analgesia adecuada debe ser siempre ponderado con el riesgo potencial de depresión respiratoria de estos agentes.

Pacientes pediátricos en cuidados intensivos

No se puede recomendar el uso de Remifentanilo en pacientes pediátricos en cuidados intensivos ya que no hay datos disponibles en esta población de pacientes.

Pacientes con insuficiencia renal en cuidados intensivos

En los pacientes con deterioro renal incluyendo a quienes reciben terapia de reemplazo renal no es necesario ajustar las dosis recomendadas anteriormente, sin embargo la depuración del metabolito ácido carboxílico disminuye en pacientes con insuficiencia renal.

Grupos especiales de pacientes

Adultos mayores de 65 años de edad

Anestesia general

La administración de Remifentanilo en esta población debe realizarse con precaución. La dosis inicial de Remifentanilo para los pacientes mayores de 65 años debe ser la mitad de la dosis recomendada en adultos, posteriormente se debe titular de acuerdo con las necesidades del paciente ya que esta población de pacientes ha mostrado mayor sensibilidad a los efectos farmacodinámicos del Remifentanilo. Este ajuste de dosis abarca todas las fases de la anestesia incluyendo la inducción, el mantenimiento y la analgesia posoperatoria inmediata.

Debido a que los pacientes de edad avanzada tienen mayor sensibilidad al Remifentanilo, su administración por TCI requiere que la concentración objetivo inicial sea de 1,5 a 4 ng/ml, con titulación posterior según la respuesta individual del paciente.

Anestesia durante la cirugía cardíaca

No se requiere disminuir la dosis inicial.

Cuidados intensivos

No se requiere disminuir la dosis inicial.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes obesos

En la infusión controlada manualmente de los pacientes obesos se recomienda reducir la dosis de Remifentanilo y calcularla con base en el peso corporal ideal, ya que la depuración y el volumen de distribución del Remifentanilo se correlacionan mejor con el peso corporal ideal que con el peso corporal real.

Es probable que con el cálculo de la masa corporal magra (MCM) del modelo Minto, se subestime la MCM en mujeres con índice de masa corporal (IMC) superior a 35 kg/m^2 y en hombres con IMC superior a 40 kg/m^2 . Para evitar la subdosificación de estos pacientes, debe ajustarse cuidadosamente el Remifentanilo TCI a la respuesta individual.

Pacientes con insuficiencia renal

Con base en las investigaciones realizadas hasta la fecha, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal incluyendo a los pacientes en cuidados intensivos; sin embargo estos pacientes presentan menor depuración del metabolito ácido carboxílico.

Pacientes con insuficiencia hepática

El perfil farmacocinético del Remifentanilo no cambia en esta población de pacientes y por consiguiente no es necesario ajustar la dosis inicial en comparación con la utilizada en adultos sanos. Sin embargo los pacientes con insuficiencia hepática grave pueden ser ligeramente más sensibles a los efectos depresores respiratorios del Remifentanilo. Estos pacientes deben ser monitorizados de cerca y la dosis de Remifentanilo titulada según las necesidades individuales.

Pacientes de neurocirugía

No se requieren recomendaciones especiales de dosis de acuerdo con la experiencia clínica limitada en pacientes sometidos a neurocirugía.

Pacientes ASA III/ IV

Anestesia general

Los efectos hemodinámicos de los opioides potentes pueden ser más pronunciados en los pacientes ASA III/IV. Remifentanilo se debe administrar con precaución en esta población, se recomienda reducir la dosis inicial y luego titular según el efecto.



No hay datos suficientes para dar recomendaciones de dosificación en niños.
En pacientes ASA III o IV por TCI debe utilizarse una concentración objetivo inicial más baja de 1,5 a 4 ng/ml y luego titularse según la respuesta.

Anestesia cardíaca

No se requiere disminuir la dosis inicial.

Pautas de velocidad de infusión del Remifentanilo para la infusión controlada manualmente

Tabla 7: Velocidades de infusión de Remifentanilo (ml/kg/h)

Velocidad de entrega del medicamento ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	Velocidad de Distribución de la Infusión (ml/kg/h) para concentraciones de solución de			
	20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 1 mg/50 ml	25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 1 mg/40 ml	50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 1 mg/20 ml	250 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 10 mg/40 ml
0,0125	0,038	0,03	0,015	No se recomienda
0,025	0,075	0,06	0,03	No se recomienda
0,05	0,15	0,12	0,06	0,012
0,075	0,23	0,18	0,09	0,018
0,1	0,3	0,24	0,12	0,024
0,15	0,45	0,36	0,18	0,036
0,2	0,6	0,48	0,24	0,048
0,25	0,75	0,6	0,3	0,06
0,5	1,5	1,2	0,6	0,12
0,75	2,25	1,8	0,9	0,18
1,0	3,0	2,4	1,2	0,24
1,25	3,75	3,0	1,5	0,3
1,5	4,5	3,6	1,8	0,36
1,75	5,25	4,2	2,1	0,42
2,0	6,0	4,8	2,4	0,48

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 8: Velocidades de infusión de Remifentanilo (ml/h) para una solución de 20 µg /ml

Velocidad de Infusión (µg/kg/min)	Peso corporal paciente (kg)						
	5	10	20	30	40	50	60
0.0125	0.188	0.375	0.75	1.125	1.5	1.875	2.25
0.025	0.375	0.75	1.5	2.25	3.0	3.75	4.5
0.05	0.75	1.5	3.0	4.5	6.0	7.5	9.0
0.075	1.125	2.25	4.5	6.75	9.0	11.25	13.5
0.1	1.5	3.0	6.0	9.0	12.0	15.0	18.0
0.15	2.25	4.5	9.0	13.5	18.0	22.5	27.0
0.2	3.0	6.0	12.0	18.0	24.0	30.0	36.0
0.25	3.75	7.5	15.0	22.5	30.0	37.5	45.0
0.3	4.5	9.0	18.0	27.0	36.0	45.0	54.0
0.35	5.25	10.5	21.0	31.5	42.0	52.5	63.0
0.4	6.0	12.0	24.0	36.0	48.0	60.0	72.0

Tabla 9: Velocidades de infusión de Remifentanilo (ml/h) para una solución de 25 µg /ml

Velocidad de Infusión (µg/kg/min)	Peso corporal paciente (kg)									
	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
0.0125	0.3	0.6	0.9	1.2	1.5	1.8	2.1	2.4	2.7	3.0
0.025	0.6	1.2	1.8	2.4	3.0	3.6	4.2	4.8	5.4	6.0

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



0.05	1.2	2.4	3.6	4.8	6.0	7.2	8.4	9.6	10.8	12.0
0.075	1.8	3.6	5.4	7.2	9.0	10.8	12.6	14.4	16.2	18.0
0.1	2.4	4.8	7.2	9.6	12.0	14.4	16.8	19.2	21.6	24.0
0.15	3.6	7.2	10.8	14.4	18.0	21.6	25.2	28.8	32.4	36.0
0.2	4.8	9.6	14.4	19.2	24.0	28.8	33.6	38.4	43.2	48.0

Tabla 10: Velocidades de infusión de Remifentanilo (ml/h) para una solución de 50 µg/ml

Velocidad de Infusión (µg/kg/min)	Peso corporal paciente (kg)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
0.025	0.9	1.2	1.5	1.8	2.1	2.4	2.7	3.0
0.05	1.8	2.4	3.0	3.6	4.2	4.8	5.4	6.0
0.075	2.7	3.6	4.5	5.4	6.3	7.2	8.1	9.0
0.1	3.6	4.8	6.0	7.2	8.4	9.6	10.8	12.0
0.15	5.4	7.2	9.0	10.8	12.6	14.4	16.2	18.0
0.2	7.2	9.6	12.0	14.4	16.8	19.2	21.6	24.0
0.25	9.0	12.0	15.0	18.0	21.0	24.0	27.0	30.0
0.5	18.0	24.0	30.0	36.0	42.0	48.0	54.0	60.0
0.75	27.0	36.0	45.0	54.0	63.0	72.0	81.0	90.0
1.0	36.0	48.0	60.0	72.0	84.0	96.0	108.0	120.0
1.25	45.0	60.0	75.0	90.0	105.0	120.0	135.0	150.0
1.5	54.0	72.0	90.0	108.0	126.0	144.0	162.0	180.0
1.75	63.0	84.0	105.0	126.0	147.0	168.0	189.0	210.0
2.0	72.0	96.0	120.0	144.0	168.0	192.0	216.0	240.0

Tabla 11: Velocidades de infusión de Remifentanilo (ml/h) para una solución de 250 µg/ml

Velocidad de Infusión (µg/kg/min)	Peso corporal paciente (kg)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
0.1	0.72	0.96	1.20	1.44	1.68	1.92	2.16	2.40
0.15	1.08	1.44	1.80	2.16	2.52	2.88	3.24	3.60
0.2	1.44	1.92	2.40	2.88	3.36	3.84	4.32	4.80
0.25	1.80	2.40	3.00	3.60	4.20	4.80	5.40	6.00

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



0.5	3.60	4.80	6.00	7.20	8.40	9.60	10.80	12.00
0.75	5.40	7.20	9.00	10.80	12.60	14.40	16.20	18.00
1.0	7.20	9.60	12.00	14.40	16.80	19.20	21.60	24.00
1.25	9.00	12.00	15.00	18.00	21.00	24.00	27.00	30.00
1.5	10.80	14.40	18.00	21.60	25.20	28.80	32.40	36.00
1.75	12.60	16.80	21.00	25.20	29.40	33.60	37.80	42.00
2.0	14.40	19.20	24.00	28.80	33.60	38.40	43.20	48.00

Nuevas advertencias y precauciones:

Advertencias y Precauciones

El Remifentanilo debe ser administrado exclusivamente en un entorno totalmente equipado para el seguimiento y el apoyo de la función respiratoria y cardiovascular, y por personas especialmente capacitadas en el uso de medicamentos anestésicos y el reconocimiento y el manejo de los posibles efectos adversos esperados de los opioides potentes, incluida la reanimación cardíaca y respiratoria. Esta formación debe incluir el establecimiento y mantenimiento de una vía aérea permeable y ventilación asistida.

Debido a que los pacientes ventilados mecánicamente en cuidados intensivos no fueron evaluados después de los tres días, no hay evidencia de la seguridad y eficacia de un tratamiento más prolongado. Por tanto no se recomienda el uso prolongado en los pacientes de cuidados intensivos.

Rápido inicio de acción/ transición a la analgesia alternativa

Debido al rápido inicio de acción del Remifentanilo, los pacientes pueden salir rápidamente de la anestesia sin actividad residual opioide entre los 5 y los 10 minutos posteriores a la interrupción del Remifentanilo. Después de su administración, se debe prestar atención al potencial desarrollo de tolerancia e hiperalgesia por ser un agonista opioide μ . Por tanto antes de suspender el Remifentanilo, los pacientes deben recibir agentes analgésicos y sedantes alternativos con la suficiente antelación, para permitir que los efectos terapéuticos de estos agentes se instauren, evitar la hiperalgesia y los cambios hemodinámicos concomitantes

En aquellos pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos donde se anticipa dolor posoperatorio, los analgésicos deben administrarse antes de la suspensión del Remifentanilo. Se debe esperar el tiempo suficiente para que el analgésico de acción más prolongada alcance su máximo efecto. La elección del analgésico debe ser apropiada para el procedimiento quirúrgico del paciente y el nivel de atención posoperatoria. El paciente debe ser cuidadosamente monitoreado cuando se

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



administren otros agentes opioides, como parte del régimen de transición hacia la analgesia alternativa. El beneficio de proporcionar una analgesia posoperatoria adecuada debe ser siempre ponderado con el riesgo potencial de depresión respiratoria de estos agentes.

Interrupción del tratamiento

Los síntomas después de retirar el Remifentanilo tales como taquicardia, hipertensión y agitación se han informado con poca frecuencia después de la interrupción súbita, particularmente después de la administración prolongada mayor a 3 días. La reintroducción y la disminución de la infusión han sido beneficiosas en los casos reportados. No se recomienda el uso de Remifentanilo B. Braun en los pacientes con asistencia respiratoria mecánica en cuidados intensivos y para tratamientos de duración superior a 3 días.

Rigidez muscular - prevención y manejo

Puede ocurrir rigidez muscular con las dosis recomendadas. Al igual que otros opioides, la incidencia de rigidez muscular está relacionada con la dosis y la velocidad de administración. Por esto las inyecciones en bolo se deben administrar mínimo durante 30 segundos. La rigidez muscular inducida por Remifentanilo debe ser tratada en el contexto de la condición clínica del paciente y con las medidas de apoyo apropiadas incluyendo el soporte ventilatorio.

La rigidez muscular excesiva que ocurre durante la inducción de la anestesia debe ser tratada administrando un bloqueador neuromuscular y/o agentes hipnóticos adicionales. La rigidez muscular por el uso del Remifentanilo como analgésico, se puede tratar al detener o disminuir la velocidad de administración del Remifentanilo.

La rigidez muscular se resuelve en cuestión de minutos después de suspender la infusión del Remifentanilo. Alternativamente se puede administrar un antagonista opioide μ ; sin embargo esto puede revertir o atenuar el efecto analgésico del Remifentanilo.

Depresión respiratoria - medidas de prevención y tratamiento

Al igual que todos los opioides potentes, la analgesia profunda se acompaña de depresión respiratoria marcada. Por lo tanto, el Remifentanilo sólo debe utilizarse en áreas donde estén disponibles instalaciones para el control y el tratamiento de la depresión respiratoria. Debe tenerse especial cuidado en pacientes con función pulmonar deteriorada y con insuficiencia hepática grave. Estos pacientes pueden ser ligeramente más sensibles a los efectos depresores respiratorios del Remifentanilo, deben ser monitorizados de cerca y la dosis de Remifentanilo debe titularse según las necesidades de cada paciente.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La aparición de depresión respiratoria debe ser manejada de forma apropiada disminuyendo la velocidad de infusión en un 50% o interrumpiendo temporalmente la infusión. A diferencia de otros análogos del Fentanilo, el Remifentanilo no ha demostrado causar la depresión respiratoria recurrente, incluso después de la administración prolongada. Sin embargo en presencia de factores de confusión como la administración accidental de dosis en bolo y la administración concomitante de opioides de acción prolongada, se ha reportado depresión respiratoria 50 minutos después de interrumpir la infusión. Considerando que muchos factores pueden afectar la recuperación posoperatoria, es importante asegurar que el paciente alcance una conciencia plena y ventilación espontánea adecuada antes de que sea dado de alta del área de recuperación.

Efectos cardiovasculares

La hipotensión y la bradicardia pueden dar lugar a asistolia y paro cardíaco, se pueden tratar disminuyendo la velocidad de infusión del Remifentanilo, la dosis de los anestésicos simultáneos o utilizando líquidos intravenosos, vasopresores o anticolinérgicos según corresponda.

Los pacientes debilitados, hipovolémicos y de edad avanzada pueden ser más sensibles a los efectos cardiovasculares del Remifentanilo.

Administración accidental

Una cantidad suficiente de Remifentanilo puede estar presente en el espacio muerto de la vía IV y/o cánula y causar depresión respiratoria, apnea y/o rigidez muscular, si la línea se lava con líquidos por vía intravenosa u otros medicamentos. Esto puede evitarse administrando Remifentanilo a través de una vía intravenosa de flujo rápido o de una vía IV especial que sea removida al suspender el Remifentanilo.

Recién nacidos y lactantes

Hasta el momento es insuficiente la información de uso del Remifentanilo en neonatos y lactantes menores de 1 año.

Uso indebido del medicamento

Al igual que otros opioides, el Remifentanilo puede producir dependencia.

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

Por el uso crónico de opioides se ha observado disminución reversible de los niveles de hormonas sexuales y se puede producir disminución de la libido, impotencia o infertilidad.

Síndrome serotoninérgico



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

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

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

Si hay indicios de síndrome serotoninérgico es necesario considerar la interrupción rápida del Remifentanilo.

Nuevas reacciones adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes asociadas con el Remifentanilo son extensión de la actividad agonista opioide μ . Estas reacciones adversas se resuelven en minutos luego de la interrupción o por disminución de la velocidad de administración del Remifentanilo.

Las siguientes frecuencias se utilizan para clasificar la aparición de reacciones adversas:

Muy frecuente	$\geq 1/10$
Frecuente	$\geq 1/100$ a $< 1/10$
Poco frecuente	$\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
Rara	$\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
Muy rara	$< 1/10.000$
Desconocida	(la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

La incidencia se enumera enseguida por la clasificación de órganos y sistemas:

Trastornos del sistema inmune

Rara: se han informado reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia, en los pacientes que recibieron Remifentanilo con uno o más agentes anestésicos.

Trastornos psiquiátricos

Acta No. 24 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

Desconocida: dependencia al medicamento

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuente: rigidez musculoesquelética

Rara: sedación (durante el despertar después de la anestesia general)

Desconocida: convulsiones

Trastornos cardíacos

Frecuente: bradicardia

Rara: asistolia/paro cardíaco con bradicardia previa en los pacientes tratados con Remifentanilo en combinación con otros anestésicos

Desconocida: bloqueo auriculoventricular

Trastornos vasculares

Muy frecuente: hipotensión

Frecuente: hipertensión posoperatoria

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuente: depresión respiratoria aguda, apnea

Poco frecuente: hipoxia

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuente: náuseas, vómitos

Poco frecuente: estreñimiento

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuente: prurito

Trastornos generales y en el sitio de administración

Frecuente: escalofríos posoperatorios

Poco frecuente: dolor posoperatorio

Desconocida: tolerancia al medicamento

Interrupción del tratamiento

Los síntomas después de retirar el Remifentanilo tales como taquicardia, hipertensión y agitación se han informado con poca frecuencia después de la interrupción súbita, particularmente después de la administración prolongada mayor a 3 días

Reporte de reacciones adversas

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

Nuevas interacciones:

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones

El Remifentanilo no es metabolizado por la colinesterasa plasmática, por lo tanto no se preven interacciones con los fármacos metabolizados por esta enzima.

- **Fármacos depresores del SNC**

Al igual que otros opioides, el Remifentanilo administrado por infusión manual o por TCI disminuye la cantidad o dosis requerida de los anestésicos inhalados, IV y de las benzodiazepinas para anestesia. Los pacientes pueden experimentar mayor incidencia de los efectos adversos asociados a los fármacos concomitantes, depresores del SNC si no se reduce su dosis.

- **Otros opioides**

Es muy limitada la información de interacciones farmacológicas con otros opioides y su relación con la anestesia.

- **Medicamentos cardiodepresores, bloqueadores beta y de los canales de calcio**

Los efectos cardiovasculares del Remifentanilo (hipotensión y bradicardia) se pueden exacerbar en los pacientes que reciben concomitantemente fármacos depresores cardíacos como los beta-bloqueadores y los bloqueadores de canales de calcio.

Modificación de otras secciones:

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

Remifentanilo B. Braun solamente debe utilizarse durante el embarazo si los beneficios potenciales justifican el riesgo para el feto.

Trabajo de parto y alumbramiento

No hay datos suficientes para recomendar el uso de Remifentanilo durante el parto y la cesárea. El Remifentanilo cruza la barrera placentaria y los análogos del Fentanilo pueden causar depresión respiratoria en el niño.

Lactancia materna

Se desconoce si el Remifentanilo se excreta en la leche humana. Los análogos del Fentanilo se excretan en la leche humana y después de administrar Remifentanilo en ratas se encontró material relacionado con el Remifentanilo en la leche de rata.

Por lo anterior se debe advertir a las mujeres que amamantan interrumpir la lactancia durante las 24 horas posteriores a la administración del Remifentanilo.



Efectos en la conducción y uso de máquinas

El Remifentanilo tiene un efecto significativo en la capacidad de conducir y utilizar máquinas. El médico debe decidir cuándo se reanudan estas actividades.

Si después de la aplicación de Remifentanilo está prevista el alta temprana, se debe advertir al paciente de no conducir automóviles ni utilizar maquinaria luego del tratamiento con agentes anestésicos. Es aconsejable que el paciente esté acompañado al regresar a casa y que evite el consumo de alcohol.

Sobredosis

Síntomas

Al igual que con todos los analgésicos opioides potentes, la sobredosis se manifiesta por extensión de los efectos farmacológicamente previsibles del Remifentanilo. Debido a que la duración de acción es muy corta, el potencial de efectos nocivos por sobredosis se limita al período de tiempo inmediato después de la administración del medicamento. La respuesta a la interrupción del medicamento es rápida y se restablecen los valores basales en un plazo de diez minutos.

Tratamiento

En caso de sobredosis o sospecha de sobredosis, se deben tomar las siguientes medidas: suspender la administración del Remifentanilo, mantener la vía aérea permeable, iniciar la ventilación asistida o controlada con oxígeno y mantener la función cardiovascular adecuada. Si la depresión respiratoria se asocia con rigidez muscular, se puede requerir un bloqueador neuromuscular para facilitar la respiración asistida o controlada. Pueden emplearse líquidos intravenosos y agentes vasopresores para el tratamiento de la hipotensión y otras medidas de apoyo.

La administración intravenosa de un antagonista opioide como la Naloxona se puede utilizar como antídoto específico adicional al soporte ventilatorio para tratar la depresión respiratoria grave y la rigidez muscular. Es poco probable que la duración de la depresión respiratoria por sobredosis con Remifentanilo exceda la duración del efecto del antagonista opioide.

Propiedades Farmacológicas

Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico Anestésico opioide

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Código ATC: N01A H06

Remifentanilo es un agonista μ -opioide selectivo de inicio rápido y duración de acción muy corta. La actividad opioide μ del Remifentanilo, se contrarresta con antagonistas narcóticos como la naloxona.

Los ensayos de histamina en pacientes y voluntarios sanos no evidenciaron elevación en los niveles de histamina después de la administración de Remifentanilo en dosis en bolo hasta 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

Recién nacidos y lactantes (menores de 1 año)

En un estudio aleatorio (proporción 2: 1 de remifentanilo: halotano), abierto, en grupos paralelos, multicéntrico en 60 niños pequeños y neonatos ≤ 8 semanas de edad (5,5 semanas promedio) con estado físico ASA I-II que se sometieron a una piloromiotomía, la eficacia y seguridad del remifentanilo (administrado como una infusión continua inicial de 0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ más dosis suplementarias o cambios en la tasa de infusión según sea necesario) se comparó con la del Halotano (administrado al 0,4% con incrementos adicionales según sea necesario). El mantenimiento de la anestesia se alcanzó con la administración adicional de óxido nitroso (N_2O) 70% y oxígeno 30%. Los tiempos de recuperación fueron superiores en el grupo de remifentanilo en comparación con el grupo de halotano (no significativos). El uso para anestesia intravenosa total (TIVA) en cirugía pediátrica de niños desde los 6 meses hasta los 16 años de edad, fue comparado con la anestesia por inhalación. Se comparó TIVA de 6 meses a 16 años con remifentanilo con anestesia por inhalación en tres estudios aleatorizados abiertos. Los resultados se resumen en la siguiente tabla:

Intervención Quirúrgica	Edad (v), (N)	Condición del estudio (mantenimiento)	Extubación (min) (Promedio SD)
-------------------------	---------------	---------------------------------------	--------------------------------

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cirugía abdominal/ uroológica inferior	0.5-16 (120)	TIVA: propofol (5-10 mg/kg/h) + remifentanilo (0.125-1.0 µg/kg/min) Anestesia inhalatoria: sevoflurano (1.0-1.5 MAC) + remifentanilo (0.125- 1.0µg/kg/min)	11.8 (4.2) 15.0 (5.6) (p<0.05)
Cirugía ENT	4-11 (50)	TIVA: propofol (3 mg/kg/h) + remifentanilo (0.5 µg/kg/min) Anestesia inhalatoria: desflurano (1.3 MAC) + mezcla N ₂ O	11 (3.7) 9.4 (2.9) no significativa
Cirugía General o ENT	2-12 (153)	TIVA: propofol (100-200 µg/kg/min) + remifentanilo (0.2-0.5 µg/kg/min) Anestesia inhalatoria: sevoflurano (1.0-1.5 MAC) + mezcla N ₂ O	Tiempos de extubación comparables (con base en los datos limitados)

En el estudio de cirugía abdominal/ urológica inferior que comparaba el remifentanilo/propofol con remifentanilo/sevoflurano, la hipotensión fue significativamente más frecuente con remifentanilo/sevoflurano y la bradicardia con remifentanilo/propofol. En el estudio en cirugía ENT que comparo remifentanilo/Propofol con desflurano/óxido nítrico, la frecuencia cardíaca fue significativamente mayor en los



sujetos que recibieron desflurano/óxido nitroso en comparación con los que recibieron remifentanilo/propofol y los valores basales.

Propiedades Farmacocinéticas

Después de administrar las dosis recomendadas del Remifentanilo, la vida media biológica efectiva es de 3 a 10 minutos.

La depuración promedio del Remifentanilo en adultos sanos jóvenes es de 40 ml/min/Kg, el volumen central de distribución es 100 ml/ Kg y el volumen de distribución en el estado estacionario es de 350 ml/Kg.

Las concentraciones sanguíneas de Remifentanilo son proporcionales al rango de las dosis recomendadas. Por cada incremento de 0.1 $\mu\text{g/kg/min}$ en la velocidad de infusión intravenosa, la concentración sanguínea aumenta hasta 2,5 ng/mL.

Aproximadamente el 70% del Remifentanilo se une a las proteínas plasmáticas.

Metabolismo

El Remifentanilo es un opioide metabolizado por esterasa que es susceptible al metabolismo de esterasas tisulares y sanguíneas no específicas. El metabolito resultante es un ácido carboxílico prácticamente inactivo (1/4600 de la potencia).

Anestesia Cardíaca

La depuración del Remifentanilo disminuye un 20% aproximadamente durante el bypass cardiopulmonar hipotérmico (28°C). La depuración disminuye un 3% por cada grado centígrado de reducción en la temperatura corporal.

Insuficiencia Renal

La recuperación rápida de la sedación y analgesia obtenida con el Remifentanilo no se ve alterada por el estado renal.

La farmacocinética del Remifentanilo no cambia significativamente en los pacientes con insuficiencia renal incluso después de 3 días de administración en la unidad de cuidados intensivos.

La depuración del metabolito de ácido carboxílico disminuye en los pacientes con insuficiencia renal. Se espera que la concentración del metabolito ácido carboxílico alcance 100 veces el nivel del Remifentanilo en el estado estacionario en los pacientes con insuficiencia renal moderada/ severa en cuidados intensivos. Los datos clínicos demuestran que la acumulación del metabolito no tiene efectos clínicos μ opioides incluso después de administrar infusiones de Remifentanilo durante 3 días.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hasta ahora no hay información de la seguridad y farmacocinética de los metabolitos después de los 3 días de administración del Remifentanilo.

No hay evidencia de que el Remifentanilo sea extraído durante la terapia de reemplazo renal.

Durante la hemodiálisis se extrae del 25 al 35% del metabolito ácido carboxílico. En los pacientes con anuria la vida media del metabolito aumenta a 30 horas.

Insuficiencia Hepática

La farmacocinética del Remifentanilo no se altera en los pacientes con insuficiencia hepática que esperan trasplante de hígado ni durante la cirugía de trasplante. Los pacientes con insuficiencia hepática severa pueden ser ligeramente más sensibles a los efectos depresores respiratorios, por lo que deben ser monitorizados de cerca y la dosis de Remifentanilo debe ser titulada según los requerimientos del paciente.

Propiedades Farmacéuticas

Excipientes

Glicina, ácido clorhídrico (para ajustar el pH).

Incompatibilidades

El Remifentanilo no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto los mencionados en la sección 5.6.

No se debe incorporar en la inyección de Lactato de Ringer ni en la de Glucosa 50mg/ml (5%) con Lactato de Ringer. Tampoco se debe mezclar con Propofol. La compatibilidad cuando se administra en un catéter intravenoso se describe en la sección 5.6.

No se recomienda administrar el Remifentanilo en la misma línea intravenosa con plasma/ suero/ sangre porque las esterases inespecíficas de los productos derivados de la sangre pueden provocar la hidrólisis del Remifentanilo a su metabolito inactivo.

El Remifentanilo no se debe mezclar con otros medicamentos antes de su administración.

Vida útil

Sin abrir
18 meses

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Después de la reconstitución/ dilución

La estabilidad química y física en uso se ha demostrado durante 24 horas a 25°C.

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

Condiciones de almacenamiento

Conservar a temperaturas inferiores a 30 °C
No refrigerar ni congelar.

Presentaciones comerciales

Caja por 5 viales de vidrio

Condiciones de uso y eliminación

Reconstitución

Remifentanilo B. Braun debe ser preparado para uso intravenoso añadiendo el volumen adecuado de uno de los siguientes diluyentes para dar una solución reconstituida con una concentración aproximada de 1 mg/ml.

Presentación	Volumen de diluyente a ser	Concentración de la solución
Remifentanilo B. Braun 2 mg	2 ml	1 mg/ml

Agitar hasta que esté completamente disuelto. La solución reconstituida debe ser transparente, incolora y libre de partículas visibles.

Dilución adicional

Después de reconstituir el polvo liofilizado de Remifentanilo, se pueden hacer más diluciones.

Para la infusión controlada manualmente el medicamento puede diluirse para obtener concentraciones desde 20 hasta 250 µg/ml (50µg/ml es la dilución recomendada para adultos y de 20 a 25µg/ml para pacientes pediátricos mayores de 1 año de edad).

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para la infusión controlada por objetivo (TCI), la dilución recomendada del Remifentanilo B. Braun es de 20 a 50 µg/ml.

La dilución depende de la capacidad técnica del dispositivo de infusión y de las necesidades previstas del paciente.

Una de las siguientes soluciones inyectables debe ser utilizada para la dilución:

- Agua para preparaciones inyectables.
- Glucosa 50 mg/ml (5%)
- Glucosa 50 mg/ml (5%) y Cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %)
- Cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %)
- Cloruro de sodio 4,5 mg/ml (0,45%)

También se pueden utilizar los siguientes líquidos intravenosos cuando se administra en un catéter intravenoso:

- Inyección de lactato de Ringer
- Solución inyectable de Lactato de Ringer y Glucosa 50 mg/ml (5%)

Remifentanilo B. Braun es compatible con Propofol cuando se administra en un catéter intravenoso.

No debe utilizarse ningún otro diluyente.

La solución debe ser inspeccionada visualmente para detectar partículas antes de su administración. La solución sólo debe usarse si la solución es transparente y está libre de partículas.

Idealmente, las infusiones intravenosas de Remifentanilo deben prepararse en el momento de la administración.

El contenido del vial es para un solo uso. Cualquier residuo del medicamento o el producto sin utilizar debe eliminarse de acuerdo con las normativas locales.

3.1.9.7 ACIDO ACETILSALICILICO 100 MG

Expediente : 19936296
Radicado : 20191115703
Fecha : 18/06/2019
Interesado : Winthrop Pharmaceuticals de Colombia S.A.

Acta No. 24 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 contiene 100 mg de ácido acetil salicílico

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Antiagregante plaquetario.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Bronco-espasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angio-neurotico. Reacciones alérgicas al ácido acetilsalicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedentes de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. Discracias sanguíneas. Embarazo. Lactancia. Niños menores de doce años no deben usar este producto bajo ninguna circunstancia. Advertencias: insuficiencia renal grave (depuración de la creatinina < 30 ml/min). Se recomienda que se debe iniciar el tratamiento con las dosis más bajas. Insuficiencia hepática moderada. Debe evitarse su uso en niños con enfermedades virales agudas. Evítese tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol.

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 advertencias y precauciones
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en Interacciones
- Información para prescribir Versión 2.0 – CCSI 5.1 LRC 08-jun-2018. Fecha de revisión: 17-ene-2019

Nueva posología y forma de administración:

Posología

Como inhibidor de la agregación plaquetaria: En la prevención de accidentes tromboembólicos (infarto, angina de pecho, prótesis valvulares biológicas, by pass arteriales, tromboflebitis, flebotrombosis y riesgo de trombosis arterial) la dosis media recomendada es de 100 mg a 300 mg/día. Dosis superiores no han mostrado mayor eficacia y aumentan el número de complicaciones.

Pacientes con insuficiencia renal, hepática o cardíaca: Deberá reducirse la dosis

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas contraindicaciones:

No se debe administrar ácido acetilsalicílico en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de este medicamento, a antiinflamatorios no esteroideos (reacción cruzada) o a tartrazina (reacción cruzada.)
- Pacientes con úlcera gastroduodenal activa, crónica o recurrente; molestias gástricas de repetición.
- Pacientes con antecedentes de hemorragia o perforación gástrica tras el tratamiento con ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios no esteroideos.
- Pacientes con asma.
- Pacientes con antecedentes de mastocitosis para los que el uso de ácido acetilsalicílico puede inducir reacciones graves de hipersensibilidad (incluyendo shock circulatorio con rubor, hipotensión, taquicardia y vómitos).
- Pacientes con enfermedad hemorrágica constitucional o adquirida, o riesgo de sangrado.
- Pacientes con insuficiencia hepática grave.
- Pacientes con insuficiencia renal grave (CLCr <30ml/min).
- Pacientes con insuficiencia cardíaca no controlada grave.
- Pacientes con pólipos nasales asociados a asma que sean inducidos o exacerbados por ácido acetilsalicílico
- Tercer trimestre del embarazo a dosis superiores a 100 mg/día.

Nuevas Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Dado el efecto antiagregante plaquetario del ácido acetilsalicílico (AAS), que aparece a dosis muy bajas y persiste durante varios días, el paciente debe ser advertido del riesgo de hemorragia que podría ocurrir incluso en el caso de una cirugía menor (p. ej. extracción dental). Debe evaluarse la interrupción del tratamiento antes de la cirugía en cada caso individual.

Se ha observado síndrome de Reye, una enfermedad muy poco frecuente, pero mortal, en niños y adolescentes con signos de infecciones virales (especialmente la varicela y los episodios de tipo gripal) y que están recibiendo ácido acetilsalicílico. En consecuencia, el ácido acetilsalicílico se debe administrar en estos niños y adolescentes solo después de obtener asesoramiento médico, cuando otras acciones han fracasado. En caso de vómitos persistentes, la insuficiencia del conocimiento o comportamiento anómalo, el tratamiento con ácido acetilsalicílico se debe interrumpir.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El alcohol puede incrementar el riesgo de daño gastrointestinal cuando se toma junto con ácido acetilsalicílico. Por lo tanto en pacientes que toman ácido acetilsalicílico, el alcohol debe utilizarse con precaución. La utilización de ácido acetilsalicílico en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas al día) puede provocar hemorragia gástrica. El alcohol incrementa los efectos adversos gastrointestinales del ácido acetilsalicílico, y es un factor desencadenante en la irritación crónica producida por ácido acetilsalicílico.

El tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos se asocia con la aparición de hemorragia, ulceración y perforación del tramo digestivo alto. Estos episodios pueden aparecer en cualquier momento a lo largo del tratamiento, sin síntomas previos y en pacientes sin antecedentes de trastornos gástricos. El riesgo aumenta con la dosis, en pacientes ancianos y en pacientes con antecedentes de úlcera gástrica, especialmente si se complicó con hemorragia o perforación. Se debe de advertir de estos riesgos a los pacientes, instruyéndoles de que acudan a su médico en caso de aparición de melenas, hematemesis, astenia acusada o cualquier otro signo o síntoma sugerente de hemorragia gástrica. Si aparece cualquiera de estos episodios, el tratamiento debe de interrumpirse inmediatamente.

Siempre que sea posible deberá evitarse el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan aumentar el riesgo de hemorragias, especialmente digestivas altas, tales como corticoides, antiinflamatorios no esteroideos, antidepresivos del tipo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes. En el caso de que se juzgue necesario el tratamiento concomitante, éste deberá realizarse con precaución, advirtiendo al paciente de posibles signos y síntomas (melenas, hematemesis, hipotensión, sudoración fría, dolor abdominal, mareos) así como la necesidad de interrumpir el tratamiento y acudir inmediatamente al médico.

Este medicamento contiene ácido acetilsalicílico. Otros medicamentos también lo contienen. No los combine, para no superar la dosis diaria recomendada. En caso de combinación con otros medicamentos, para evitar un riesgo de sobredosis, verifique la ausencia de ácido acetilsalicílico en la composición de otros medicamentos.

Además, este medicamento deberá administrarse bajo estrecha supervisión médica en caso de:

- hipersensibilidad a otros antiinflamatorios/antirreumáticos,
- deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa debido al riesgo de hemólisis
- Antecedentes de úlcera gastroduodenal, hemorragia gastrointestinal o gastritis.
- Pacientes con asma: La ocurrencia de ataques de asma en estos individuos puede estar relacionada con una alergia a los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos o ácido acetilsalicílico. En este caso, este medicamento está contraindicado.
- Metrorragia o menorragia (riesgo de aumento de la cantidad y duración de menstruación).

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Insuficiencia renal (en insuficiencia renal grave está contraindicado)
- Pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada (la insuficiencia hepática grave es contraindicación).
- urticaria,
- rinitis,
- hipertensión arterial.

El uso regular de analgésicos, especialmente cuando se combinan entre ellos, puede ocasionar daño renal persistente con riesgo de insuficiencia renal. Se recomienda precaución en ancianos, sobre todo con insuficiencia renal, o que presenten niveles plasmáticos de albúmina reducidos, debido al riesgo de una toxicidad elevada.

Debe evitarse el tratamiento concomitante con levotiroxina y salicilatos

No debe de administrarse ácido acetilsalicílico sistemáticamente como preventivo de las posibles molestias originadas por vacunaciones.

La administración de ácido acetilsalicílico está desaconsejada en caso de gota.

Para el ácido acetil salicílico ≥ 500 mg/día: hay alguna evidencia de que medicamentos que inhiben la síntesis de ciclo-oxigenasa /prostaglandina puedan causar alteración de la fertilidad por un efecto en la ovulación. Esto es reversible con la retirada del tratamiento.

En pacientes que toman AINEs, incluidos el ácido acetilsalicílico y el acetilsalicilato de lisina, y nicorandil de forma concomitante, existe un mayor riesgo de complicaciones graves tales como ulceración gastrointestinal, perforación y hemorragia

El uso de este producto no se recomienda cuando está en periodo de lactancia

El ácido acetilsalicílico modifica el ácido úrico sérico (en las dosis de los analgésicos, el ácido acetilsalicílico aumenta el ácido úrico sérico por la inhibición de la excreción de ácido úrico: en las dosis usadas en reumatología, el ácido acetilsalicílico tiene un estudio uricosúrico).

Advertencia sobre excipientes

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene color amarillo FD&C No. 6 (amarillo anaranjado S). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

Nuevas reacciones adversas:

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los efectos adversos del ácido acetilsalicílico, en la mayor parte de los casos, son una consecuencia del mecanismo de su acción farmacológica y afectan principalmente al aparato digestivo. El 5-7% de los pacientes experimenta algún tipo de efecto adverso.

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).

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuente	Hipoprotrombinemia (a dosis elevadas).
	Poco frecuente	Anemia. También se han descrito efectos hematológicos, tales como síndromes hemorrágicos (hematomas, hemorragia urogenital, epistaxis, gingivorragias, púrpura, etc.) con aumento del tiempo de sangría. Esta acción persiste de 4 a 8 días después de cesar el tratamiento con ácido acetilsalicílico.
	No conocida	Trombocitopenia. Anemia hemolítica en pacientes con déficit de glucosa-6 fosfato deshidrogenasa, pancitopenia, bicitopenia, anemia aplásica, insuficiencia de la médula ósea, agranulocitosis, neutropenia y leucopenia.
Trastornos del sistema nervioso	No conocida	Con dosis elevadas prolongadas pueden aparecer sudoración, cefalea, confusión, mareos. Hemorragia intracraneal que puede ser mortal en pacientes de edad avanzada. Sensación de disminución de la audición, que habitualmente son los primeros signos de una sobredosis.
Trastornos del oído y del laberinto	No conocida	Con dosis elevadas prolongadas pueden aparecer mareos, tinnitus, sordera. El tratamiento debe suspenderse inmediatamente en el caso de que el paciente experimente algún episodio de sordera, tinnitus o mareos.
Trastornos cardiacos	No conocida	Síndrome de Kounis (angina alérgica vasoespástica/infarto de miocardio alérgico) en el contexto de una reacción de hipersensibilidad debida a ácido acetil salicílico.
Trastornos vasculares	No conocida	Hemorragia que puede ser mortal, vasculitis incluyendo purpura de Henoch Schönlein
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Rinitis, espasmo bronquial paroxístico, disnea grave.
	No conocida	Edema pulmonar no cardiogénico con el uso crónico y en el contexto de una reacción de hipersensibilidad debida al ácido acetil salicílico. Broncoespasmo, asma.
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Hemorragia gastrointestinal (melenas, hematemesis), dolor abdominal, náuseas, dispepsia, vómitos, úlcera gástrica, úlcera duodenal.

Acta No. 24 de 2019 SEM

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



Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
	No conocida	Trastornos gastrointestinales superiores: esofagitis, duodenitis erosiva, gastritis erosiva, úlcera esofágica y perforación. Trastornos gastrointestinales inferiores: úlceras del intestino delgado (yeyuno e íleon) y del intestino grueso (colon y recto), colitis y perforación intestinal. Estas reacciones puede o no estar asociadas a hemorragia y pueden aparecer a cualquier dosis de ácido acetil salicílico y en pacientes con y sin síntomas de aviso o antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves. Pancreatitis aguda en el contexto de una reacción de hipersensibilidad debida a ácido acetil salicílico. Sangrado gastrointestinal evidente u oculto (hematemesis, melena, etc.), responsable de anemia por deficiencia de hierro. Estas hemorragias son más frecuentes cuando la dosis es mayor. Estas reacciones pueden ocurrir en pacientes con o sin signos de advertencia o antecedentes gastrointestinales graves
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuente	Hepatotoxicidad, particularmente en pacientes con artritis juvenil.
	No conocida	Incremento de enzimas hepáticas, daño hepático, principalmente a nivel hepatocelular. Hepatitis crónica. Síndrome de Reye (en niños con procesos febriles, gripe, o varicela)
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida	Reacciones de hipersensibilidad, reacciones anafilácticas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Urticaria, erupciones exantemáticas, angioedema.
	No conocida	Erupción fija, reacciones cutáneas.
Trastornos renales y urinarios	No conocida	Con dosis elevadas prolongadas puede producirse insuficiencia renal y nefritis intersticial aguda.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	No conocida	Hematospermia.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuente	Síndrome de Reye (en menores de 16 años con procesos febriles fiebre o varicela). En pacientes con historia de hipersensibilidad a ácido acetilsalicílico y/o a otros antiinflamatorios no esteroideos pueden producirse reacciones anafilácticas o anafilactoides. Esto también podría suceder en pacientes que no han mostrado previamente hipersensibilidad a estos fármacos.
	No conocida	Se han notificado casos de edema con dosis elevadas (antiinflamatorias) de ácido acetilsalicílico.

Acta No. 24 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 medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos asociados con el riesgo de hemorragia

Existe un incremento del riesgo de hemorragia debido al efecto potencialmente aditivo. La administración concomitante de medicamentos asociados con el riesgo de hemorragia debe realizarse con precaución.

Nicorandil

En pacientes que toman AINEs, incluidos el ácido acetilsalicílico y el acetilsalicilato de lisina, y nicorandil de forma concomitante, existe un mayor riesgo de complicaciones graves tales como ulceración gastrointestinal, perforación y hemorragia

Otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

La administración simultánea de varios AINEs puede incrementar el riesgo de úlceras y de hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico. No se debe administrar concomitantemente ácido acetilsalicílico con otros AINEs.

El riesgo de úlcera gastrointestinal y hemorragia aumenta cuando se usan AINEs con ácido acetilsalicílico en las dosis de antiagregante plaquetario (50 a 375 mg/día en una o más dosis.)

Datos experimentales sugieren que ibuprofeno puede inhibir el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma concomitante. Sin embargo, las limitaciones de estos datos y las incertidumbres relacionadas con la extrapolación de los datos ex vivo con la situación clínica implica que no puede llegarse a conclusiones firmes sobre el uso habitual de ibuprofeno y se considera que es probable que no haya un efecto clínicamente relevante con el uso ocasional de ibuprofeno

Metamizol

Metamizol puede reducir el efecto del ácido acetilsalicílico (aspirina) sobre la agregación plaquetaria cuando se administran concomitantemente. Por lo tanto, esta combinación se debe utilizar con precaución en pacientes que toman dosis bajas de aspirina para cardioprotección.

Acetazolamida

Se recomienda precaución cuando se administran conjuntamente salicilatos con acetazolamida debido al aumento de riesgo de acidosis metabólica.

Agentes gastrointestinales tópicos, antiácidos y absorbentes:

Disminución de la absorción gastrointestinal del ácido acetilsalicílico. Tome agentes

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



gastrointestinales tópicos y antiácidos aparte de ácido acetilsalicílico (más de 2 horas después, si es posible).

Levotiroxina

Los salicilatos, especialmente a dosis mayores de 2,0 g/día pueden inhibir la unión de hormonas tiroideas a los transportadores de proteínas y de este modo dar lugar a un incremento inicial transitorio de hormonas tiroideas libres seguido de un descenso general de los niveles de hormonas tiroideas. Los niveles de hormona tiroidea se deben monitorizar.

Vacuna de la varicela

Se recomienda que los pacientes no tomen salicilatos durante un intervalo de 6 semanas posteriores a recibir la vacuna de la varicela. Han ocurrido casos de síndrome de Reye después del uso de salicilatos durante infecciones por varicela.

Tenofovir

La administración conjunta de fumarato de disoproxilo de tenofovir y AINES puede incrementar el riesgo de insuficiencia renal.

Corticoides

La administración simultánea de ácido acetilsalicílico con corticoides puede incrementar el riesgo de úlceras y de hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico, por lo que no se recomienda su administración concomitante

Diuréticos

Los AINES pueden ocasionar un fallo renal agudo, especialmente en pacientes deshidratados. En caso de que se administren de forma simultánea ácido acetilsalicílico y un diurético, es preciso asegurar una hidratación correcta del paciente y monitorizar la función renal al iniciar el tratamiento.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

Su administración simultánea aumenta el riesgo de hemorragia en general y digestiva alta en particular, por lo que deben evitarse en lo posible su uso concomitante.

Pemetrexed

En pacientes con función renal baja a moderada, así como en pacientes con función renal normal, existe el riesgo de aumento de la toxicidad de pemetrexed (disminución de la depuración renal causada por el ácido acetilsalicílico en las dosis antiinflamatorias). Por tanto, no se recomienda el uso en estos pacientes con función renal baja a moderada, mientras que en pacientes con función renal normal puede usarse con precaución, haciendo pruebas de laboratorio para la función renal.

Agentes uricosúricos

La administración concomitante de ácido acetilsalicílico y agentes uricosúricos (probenecid y

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sulfinpyrazone), además de una disminución en el efecto de estos agentes, produce una disminución de la excreción de ácido acetilsalicílico y un aumento en los niveles plasmáticos.

Anticoagulantes orales

Su administración simultánea aumenta el riesgo de hemorragia, por lo que no se recomienda. Si resulta imposible evitar una asociación de este tipo, se requiere una monitorización cuidadosa del INR (International Normalized Ratio)

Existe aumento del riesgo de sangrado con:

- anticoagulantes orales para dosis antiplaquetarias de ácido acetilsalicílico (desde 50 mg a 375 mg/día) especialmente en el caso de antecedentes de úlcera gastroduodenal.
- heparinas de bajo peso molecular (y medicamentos relacionados) y heparinas no fraccionadas:
Dosis preventiva: El uso combinado de medicamentos que actúan a varios niveles de hemostasia aumenta el riesgo de sangrado. En pacientes menores de 65 años, mantener el control clínico y posiblemente de laboratorio.
- Inhibidores de la agregación plaquetaria:
El uso de agentes antiplaquetarios aumenta el riesgo de hemorragia y su combinación con cualquier otro medicamento aumenta el riesgo de sangrado por efecto aditivo. Estas combinaciones se deben tener en cuenta manteniendo un control clínico habitual.

Trombolíticos y antiagregantes plaquetarios

Su administración simultánea aumenta el riesgo de hemorragia, por lo que no se recomienda.

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina II

Los AINEs y antagonistas de la angiotensina II ejercen un efecto sinérgico en la reducción de la filtración glomerular, que puede ser exacerbado en caso de alteración de la función renal. La administración de esta combinación a pacientes ancianos o deshidratados, puede llevar a un fallo renal agudo por acción directa sobre la filtración glomerular secundario a la reducción en la síntesis de prostaglandinas. Se recomienda una monitorización de la función renal al iniciar el tratamiento así como una hidratación regular del paciente. Además, esta combinación puede reducir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA y de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, debido a la inhibición de prostaglandinas con efecto vasodilatador.

Otros antihipertensivos (β -bloqueantes):

El tratamiento con AINEs puede disminuir el efecto antihipertensivo de los β -bloqueantes debido a una inhibición de las prostaglandinas con efecto vasodilatador.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Insulina y sulfonilureas

La administración concomitante del ácido acetilsalicílico con insulina y sulfonilureas aumenta el efecto hipoglucemiantes de estas últimas.

Ciclosporina

Los AINEs pueden aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina debido a efectos mediados por las prostaglandinas renales. Se recomienda una monitorización cuidadosa de la función renal, especialmente en pacientes ancianos.

Vancomicina

El ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de ototoxicidad de la vancomicina.

Interferón α

El ácido acetilsalicílico disminuye la actividad del interferón- α .

Alcohol

El alcohol puede incrementar el riesgo de daño gastrointestinal cuando se toma junto con ácido acetilsalicílico. Por lo tanto en pacientes que toman ácido acetilsalicílico, el alcohol debe utilizarse con precaución. La administración conjunta de alcohol con ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de hemorragia digestiva.

Litio

Se ha demostrado que los AINEs disminuyen la excreción de litio, aumentando los niveles de litio en sangre, que pueden alcanzar valores tóxicos. No se recomienda el uso concomitante de litio y AINEs.

Las concentraciones de litio en sangre deben ser cuidadosamente monitorizadas durante el inicio, ajuste y suspensión del tratamiento con ácido acetilsalicílico, en caso de que esta combinación sea necesaria.

Metotrexato

Los AINEs disminuyen la secreción tubular de metotrexato incrementando las concentraciones plasmáticas del mismo y por tanto su toxicidad, especialmente la toxicidad hematológica. Por esta razón no se recomienda el uso concomitante con AINEs en pacientes tratados con altas dosis de metotrexato.

También deberá tenerse en cuenta el riesgo de interacción entre el metotrexato y los AINEs en pacientes sometidos a bajas dosis de metotrexato, especialmente aquellos con la función renal alterada. En casos en que sea necesario el tratamiento combinado debería monitorizarse el hemograma y la función renal, especialmente las primeras semanas de tratamiento.



Uricosúricos

La administración conjunta de ácido acetilsalicílico y uricosúricos además de una disminución del efecto de estos últimos produce una disminución de la excreción del ácido acetilsalicílico alcanzándose niveles plasmáticos más altos.

Antiácidos

Los antiácidos pueden aumentar la excreción renal de los salicilatos por alcalinización de la orina.

Digoxina

Los AINEs incrementan los niveles plasmáticos de digoxina que pueden alcanzar valores tóxicos. No se recomienda el uso concomitante de digoxina y AINEs. En caso de que su administración simultánea sea necesaria, deben de monitorizarse los niveles plasmáticos de digoxina durante el inicio, ajuste y suspensión del tratamiento con ácido acetilsalicílico.

Barbitúricos

El ácido acetilsalicílico aumenta las concentraciones plasmáticas de los barbitúricos.

Zidovudina

El ácido acetilsalicílico puede aumentar las concentraciones plasmáticas de zidovudina al inhibir de forma competitiva la glucuronidación o directamente inhibiendo el metabolismo microsomal hepático. Se debe prestar especial atención a las posibles interacciones medicamentosas antes de utilizar ácido acetilsalicílico, particularmente en tratamiento crónico, combinado con zidovudina.

Ácido valproico

La administración conjunta de salicilatos y ácido valproico puede dar lugar a un descenso de la unión a proteínas del ácido valproico e inhibir el metabolismo de ácido valproico ocasionando un incremento de los niveles séricos de ácido valproico libre y total.

Fenitoina

El ácido acetilsalicílico puede incrementar los niveles plasmáticos de fenitoina.

Interferencias con pruebas de diagnóstico

Ácido acetilsalicílico puede alterar los valores de las siguientes determinaciones analíticas:

Sangre

- Aumento biológico de transaminasas (ALT y AST), fosfatasa alcalina, amoníaco, bilirrubina, colesterol, creatininfosfokinasa (CPK), creatinina, digoxina, tiroxina libre (T4),



globulina de unión de la tiroxina (TBG), lactato deshidrogenasa (LDH), triglicéridos, ácido úrico y ácido valproico.

- Reducción biológica de T₄ libre, hormona estimuladora del tiroides (TSH), hormona liberadora de tirotrópina (TSH-RH), T₃ libre, glucosa, fenitoina, triglicéridos, ácido úrico, aclaramiento de creatinina.
- Aumento por interferencia analítica de glucosa, paracetamol y proteínas totales.
- Reducción por interferencia analítica de transaminasas (ALT), albúmina, fosfatasa alcalina, colesterol, CPK, LDH y proteínas totales.

Orina

- Reducción biológica de estriol.

Reducción por interferencia analítica de ácido 5-hidroxi-indolacético, ácido 4-hidroxi-3-metoximandélico, estrógenos totales y glucosa.

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de advertencias y precauciones**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación en Interacciones**
- **Información para prescribir Versión 2.0 – CCSI 5.1 LRC 08-jun-2018. Fecha de revisión: 17-ene-2019**

Nueva posología y forma de administración:

Posología

Como inhibidor de la agregación plaquetaria: En la prevención de accidentes tromboembólicos (infarto, angina de pecho, prótesis valvulares biológicas, by pass arteriales, tromboflebitis, flebotrombosis y riesgo de trombosis arterial) la dosis media recomendada es de 100 mg a 300 mg/día. Dosis superiores no han mostrado mayor eficacia y aumentan el número de complicaciones.

Pacientes con insuficiencia renal, hepática o cardíaca: Deberá reducirse la dosis

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas contraindicaciones:

No se debe administrar ácido acetilsalicílico en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de este medicamento, a antiinflamatorios no esteroideos (reacción cruzada) o a tartrazina (reacción cruzada.)
- Pacientes con úlcera gastroduodenal activa, crónica o recurrente; molestias gástricas de repetición.
- Pacientes con antecedentes de hemorragia o perforación gástrica tras el tratamiento con ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios no esteroideos.
- Pacientes con asma.
- Pacientes con antecedentes de mastocitosis para los que el uso de ácido acetilsalicílico puede inducir reacciones graves de hipersensibilidad (incluyendo shock circulatorio con rubor, hipotensión, taquicardia y vómitos).
- Pacientes con enfermedad hemorrágica constitucional o adquirida, o riesgo de sangrado.
- Pacientes con insuficiencia hepática grave.
- Pacientes con insuficiencia renal grave (CLCr <30ml/min).
- Pacientes con insuficiencia cardíaca no controlada grave.
- Pacientes con pólipos nasales asociados a asma que sean inducidos o exacerbados por ácido acetilsalicílico
- Tercer trimestre del embarazo a dosis superiores a 100 mg/día.

Nuevas Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Dado el efecto antiagregante plaquetario del ácido acetilsalicílico (AAS), que aparece a dosis muy bajas y persiste durante varios días, el paciente debe ser advertido del riesgo de hemorragia que podría ocurrir incluso en el caso de una cirugía menor (p. ej. extracción dental). Debe evaluarse la interrupción del tratamiento antes de la cirugía en cada caso individual.

Se ha observado síndrome de Reye, una enfermedad muy poco frecuente, pero mortal, en niños y adolescentes con signos de infecciones virales (especialmente la varicela y los episodios de tipo gripal) y que están recibiendo ácido acetilsalicílico. En consecuencia, el ácido acetilsalicílico se debe administrar en estos niños y adolescentes solo después de obtener asesoramiento médico, cuando otras acciones han fracasado. En caso de vómitos persistentes, la insuficiencia del conocimiento o comportamiento anómalo, el tratamiento con

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ácido acetilsalicílico se debe interrumpir.

El alcohol puede incrementar el riesgo de daño gastrointestinal cuando se toma junto con ácido acetilsalicílico. Por lo tanto en pacientes que toman ácido acetilsalicílico, el alcohol debe utilizarse con precaución. La utilización de ácido acetilsalicílico en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas al día) puede provocar hemorragia gástrica. El alcohol incrementa los efectos adversos gastrointestinales del ácido acetilsalicílico, y es un factor desencadenante en la irritación crónica producida por ácido acetilsalicílico.

El tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos se asocia con la aparición de hemorragia, ulceración y perforación del tramo digestivo alto. Estos episodios pueden aparecer en cualquier momento a lo largo del tratamiento, sin síntomas previos y en pacientes sin antecedentes de trastornos gástricos. El riesgo aumenta con la dosis, en pacientes ancianos y en pacientes con antecedentes de úlcera gástrica, especialmente si se complicó con hemorragia o perforación. Se debe advertir de estos riesgos a los pacientes, instruyéndoles de que acudan a su médico en caso de aparición de melenas, hematemesis, astenia acusada o cualquier otro signo o síntoma sugerente de hemorragia gástrica. Si aparece cualquiera de estos episodios, el tratamiento debe de interrumpirse inmediatamente.

Siempre que sea posible deberá evitarse el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan aumentar el riesgo de hemorragias, especialmente digestivas altas, tales como corticoides, antiinflamatorios no esteroideos, antidepressivos del tipo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes. En el caso de que se juzgue necesario el tratamiento concomitante, éste deberá realizarse con precaución, advirtiendo al paciente de posibles signos y síntomas (melenas, hematemesis, hipotensión, sudoración fría, dolor abdominal, mareos) así como la necesidad de interrumpir el tratamiento y acudir inmediatamente al médico.

Este medicamento contiene ácido acetilsalicílico. Otros medicamentos también lo contienen. No los combine, para no superar la dosis diaria recomendada. En caso de combinación con otros medicamentos, para evitar un riesgo de sobredosis, verifique la ausencia de ácido acetilsalicílico en la composición de otros medicamentos.

Además, este medicamento deberá administrarse bajo estrecha supervisión médica en caso de:

- **hipersensibilidad a otros antiinflamatorios/antirreumáticos,**
- **deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa debido al riesgo de hemólisis**
- **Antecedentes de úlcera gastroduodenal, hemorragia gastrointestinal o gastritis.**
- **Pacientes con asma: La ocurrencia de ataques de asma en estos individuos puede**

Acta No. 24 de 2019 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



estar relacionada con una alergia a los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos o ácido acetilsalicílico. En este caso, este medicamento está contraindicado.

- Metrorragia o menorragia (riesgo de aumento de la cantidad y duración de menstruación).
- Insuficiencia renal (en insuficiencia renal grave está contraindicado)
- Pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada (la insuficiencia hepática grave es contraindicación).
- urticaria,
- rinitis,
- hipertensión arterial.

El uso regular de analgésicos, especialmente cuando se combinan entre ellos, puede ocasionar daño renal persistente con riesgo de insuficiencia renal. Se recomienda precaución en ancianos, sobre todo con insuficiencia renal, o que presenten niveles plasmáticos de albúmina reducidos, debido al riesgo de una toxicidad elevada.

Debe evitarse el tratamiento concomitante con levotiroxina y salicilatos

No debe de administrarse ácido acetilsalicílico sistemáticamente como preventivo de las posibles molestias originadas por vacunaciones.

La administración de ácido acetilsalicílico está desaconsejada en caso de gota.

Para el ácido acetyl salicílico ≥ 500 mg/día: hay alguna evidencia de que medicamentos que inhiben la síntesis de ciclo-oxigenasa /prostaglandina puedan causar alteración de la fertilidad por un efecto en la ovulación. Esto es reversible con la retirada del tratamiento.

En pacientes que toman AINEs, incluidos el ácido acetilsalicílico y el acetilsalicilato de lisina, y nicorandil de forma concomitante, existe un mayor riesgo de complicaciones graves tales como ulceración gastrointestinal, perforación y hemorragia

El uso de este producto no se recomienda cuando está en periodo de lactancia

El ácido acetilsalicílico modifica el ácido úrico sérico (en las dosis de los analgésicos, el ácido acetilsalicílico aumenta el ácido úrico sérico por la inhibición de la excreción de ácido úrico: en las dosis usadas en reumatología, el ácido acetilsalicílico tiene un estudio uricosúrico).

**Advertencia sobre excipientes**

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene color amarillo FD&C No. 6 (amarillo anaranjado S). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

Nuevas reacciones adversas:

Los efectos adversos del ácido acetilsalicílico, en la mayor parte de los casos, son una consecuencia del mecanismo de su acción farmacológica y afectan principalmente al aparato digestivo. El 5-7% de los pacientes experimenta algún tipo de efecto adverso.

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).

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuente	Hipoprotrombinemia (a dosis elevadas).
	Poco frecuente	Anemia. También se han descrito efectos hematológicos, tales como síndromes hemorrágicos (hematomas, hemorragia urogenital, epistaxis, gingivorragias, púrpura, etc.) con aumento del tiempo de sangría. Esta acción persiste de 4 a 8 días después de cesar el tratamiento con ácido acetilsalicílico.
	No conocida	Trombocitopenia. Anemia hemolítica en pacientes con déficit de glucosa-6 fosfato deshidrogenasa, pancitopenia, bicitopenia, anemia aplásica, insuficiencia de la médula ósea, agranulocitosis, neutropenia y leucopenia.
Trastornos del sistema nervioso	No conocida	Con dosis elevadas prolongadas pueden aparecer sudoración, cefalea, confusión, mareos. Hemorragia intracraneal que puede ser mortal en pacientes de edad avanzada. Sensación de disminución de la audición, que habitualmente son los primeros signos de una sobredosis.
Trastornos del oído y del laberinto	No conocida	Con dosis elevadas prolongadas pueden aparecer mareos, tinnitus, sordera. El tratamiento debe suspenderse inmediatamente en el caso de que el paciente experimente algún episodio de sordera, tinnitus o mareos.
Trastornos cardiacos	No conocida	Síndrome de Kounis (angina alérgica vasoespástica/infarto de miocardio alérgico) en el

Acta No. 24 de 2019 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
		contexto de una reacción de hipersensibilidad debida a ácido acetil salicílico.
Trastornos vasculares	No conocida	Hemorragia que puede ser mortal, vasculitis incluyendo purpura de Henoch Schönlein
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Rinitis, espasmo bronquial paroxístico, disnea grave.
	No conocida	Edema pulmonar no cardiogénico con el uso crónico y en el contexto de una reacción de hipersensibilidad debida al ácido acetil salicílico. Broncoespasmo, asma.
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Hemorragia gastrointestinal (melenas, hematemesis), dolor abdominal, náuseas, dispepsia, vómitos, úlcera gástrica, úlcera duodenal.
	No conocida	Trastornos gastrointestinales superiores: esofagitis, duodenitis erosiva, gastritis erosiva, ulcera esofágica y perforación. Trastornos gastrointestinales inferiores: úlceras del intestino delgado (yeyuno e íleon) y del intestino grueso (colon y recto), colitis y perforación intestinal. Estas reacciones puede o no estar asociadas a hemorragia y pueden aparecer a cualquier dosis de ácido acetil salicílico y en pacientes con y sin síntomas de aviso o antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves. Pancreatitis aguda en el contexto de una reacción de hipersensibilidad debida a ácido acetil salicílico. Sangrado gastrointestinal evidente u oculto (hematemesis, melena, etc.), responsable de anemia por deficiencia de hierro. Estas hemorragias son más frecuentes cuando la dosis es mayor. Estas reacciones pueden ocurrir en pacientes con o sin signos de advertencia o antecedentes gastrointestinales graves
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuente	Hepatotoxicidad, particularmente en pacientes con artritis juvenil.
	No conocida	Incremento de enzimas hepáticas, daño hepático, principalmente a nivel hepatocelular. Hepatitis crónica. Síndrome de Reye (en niños con procesos febriles, gripe, o varicela)
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida	Reacciones de hipersensibilidad, reacciones anafilácticas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Urticaria, erupciones exantemáticas, angioedema.
	No conocida	Erupción fija, reacciones cutáneas.
Trastornos renales y urinarios	No conocida	Con dosis elevadas prolongadas puede producirse insuficiencia renal y nefritis intersticial aguda.
Trastornos del aparato	No	Hematospermia.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
reproductor y de la mama	conocida	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuente	Síndrome de Reye (en menores de 16 años con procesos febriles fiebre o varicela). En pacientes con historia de hipersensibilidad a ácido acetilsalicílico y/o a otros antiinflamatorios no esteroideos pueden producirse reacciones anafilácticas o anafilactoides. Esto también podría suceder en pacientes que no han mostrado previamente hipersensibilidad a estos fármacos.
	No conocida	Se han notificado casos de edema con dosis elevadas (antiinflamatorias) de ácido acetilsalicílico.

Nuevas Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos asociados con el riesgo de hemorragia

Existe un incremento del riesgo de hemorragia debido al efecto potencialmente aditivo. La administración concomitante de medicamentos asociados con el riesgo de hemorragia debe realizarse con precaución.

Nicorandil

En pacientes que toman AINEs, incluidos el ácido acetilsalicílico y el acetilsalicilato de lisina, y nicorandil de forma concomitante, existe un mayor riesgo de complicaciones graves tales como ulceración gastrointestinal, perforación y hemorragia

Otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

La administración simultánea de varios AINEs puede incrementar el riesgo de úlceras y de hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico. No se debe administrar concomitantemente ácido acetilsalicílico con otros AINEs.

El riesgo de úlcera gastrointestinal y hemorragia aumenta cuando se usan AINEs con ácido acetilsalicílico en las dosis de antiagregante plaquetario (50 a 375 mg/día en una o más dosis.)

Datos experimentales sugieren que ibuprofeno puede inhibir el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma concomitante. Sin embargo, las limitaciones de estos datos y las incertidumbres relacionadas con la extrapolación de los datos ex vivo con la situación clínica implica que no puede llegarse a conclusiones firmes sobre el uso habitual de ibuprofeno y se



considera que es probable que no haya un efecto clínicamente relevante con el uso ocasional de ibuprofeno

Metamizol

Metamizol puede reducir el efecto del ácido acetilsalicílico (aspirina) sobre la agregación plaquetaria cuando se administran concomitantemente. Por lo tanto, esta combinación se debe utilizar con precaución en pacientes que toman dosis bajas de aspirina para cardioprotección.

Acetazolamida

Se recomienda precaución cuando se administran conjuntamente salicilatos con acetazolamida debido al aumento de riesgo de acidosis metabólica.

Agentes gastrointestinales tópicos, antiácidos y absorbentes:

Disminución de la absorción gastrointestinal del ácido acetilsalicílico. Tome agentes gastrointestinales tópicos y antiácidos aparte de ácido acetilsalicílico (más de 2 horas después, si es posible).

Levotiroxina

Los salicilatos, especialmente a dosis mayores de 2,0 g/día pueden inhibir la unión de hormonas tiroideas a los transportadores de proteínas y de este modo dar lugar a un incremento inicial transitorio de hormonas tiroideas libres seguido de un descenso general de los niveles de hormonas tiroideas. Los niveles de hormona tiroidea se deben monitorizar.

Vacuna de la varicela

Se recomienda que los pacientes no tomen salicilatos durante un intervalo de 6 semanas posteriores a recibir la vacuna de la varicela. Han ocurrido casos de síndrome de Reye después del uso de salicilatos durante infecciones por varicela.

Tenofovir

La administración conjunta de fumarato de disoproxilo de tenofovir y AINES puede incrementar el riesgo de insuficiencia renal.

Corticoides

La administración simultánea de ácido acetilsalicílico con corticoides puede incrementar el riesgo de úlceras y de hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico, por lo que no se recomienda su administración concomitante

Diuréticos

Los AINES pueden ocasionar un fallo renal agudo, especialmente en pacientes deshidratados. En caso de que se administren de forma simultánea ácido



acetilsalicílico y un diurético, es preciso asegurar una hidratación correcta del paciente y monitorizar la función renal al iniciar el tratamiento.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

Su administración simultánea aumenta el riesgo de hemorragia en general y digestiva alta en particular, por lo que deben evitarse en lo posible su uso concomitante.

Pemetrexed

En pacientes con función renal baja a moderada, así como en pacientes con función renal normal, existe el riesgo de aumento de la toxicidad de pemetrexed (disminución de la depuración renal causada por el ácido acetilsalicílico en las dosis antiinflamatorias). Por tanto, no se recomienda el uso en estos pacientes con función renal baja a moderada, mientras que en pacientes con función renal normal puede usarse con precaución, haciendo pruebas de laboratorio para la función renal.

Agentes uricosúricos

La administración concomitante de ácido acetilsalicílico y agentes uricosúricos (probenecid y sulfapyrazone), además de una disminución en el efecto de estos agentes, produce una disminución de la excreción de ácido acetilsalicílico y un aumento en los niveles plasmáticos.

Anticoagulantes orales

Su administración simultánea aumenta el riesgo de hemorragia, por lo que no se recomienda. Si resulta imposible evitar una asociación de este tipo, se requiere una monitorización cuidadosa del INR (International Normalized Ratio)

Existe aumento del riesgo de sangrado con:

- **anticoagulantes orales para dosis antiplaquetarias de ácido acetilsalicílico (desde 50 mg a 375 mg/día) especialmente en el caso de antecedentes de úlcera gastroduodenal.**
- **heparinas de bajo peso molecular (y medicamentos relacionados) y heparinas no fraccionadas:**
Dosis preventiva: El uso combinado de medicamentos que actúan a varios niveles de hemostasia aumenta el riesgo de sangrado. En pacientes menores de 65 años, mantener el control clínico y posiblemente de laboratorio.
- **Inhibidores de la agregación plaquetaria:**
El uso de agentes antiplaquetarios aumenta el riesgo de hemorragia y su combinación con cualquier otro medicamento aumenta el riesgo de sangrado por efecto aditivo. Estas combinaciones se deben tener en cuenta manteniendo un control clínico habitual.



Trombolíticos y antiagregantes plaquetarios

Su administración simultánea aumenta el riesgo de hemorragia, por lo que no se recomienda.

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina II

Los AINEs y antagonistas de la angiotensina II ejercen un efecto sinérgico en la reducción de la filtración glomerular, que puede ser exacerbado en caso de alteración de la función renal. La administración de esta combinación a pacientes ancianos o deshidratados, puede llevar a un fallo renal agudo por acción directa sobre la filtración glomerular secundario a la reducción en la síntesis de prostaglandinas. Se recomienda una monitorización de la función renal al iniciar el tratamiento así como una hidratación regular del paciente. Además, esta combinación puede reducir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA y de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, debido a la inhibición de prostaglandinas con efecto vasodilatador.

Otros antihipertensivos (β -bloqueantes):

El tratamiento con AINEs puede disminuir el efecto antihipertensivo de los β - bloqueantes debido a una inhibición de las prostaglandinas con efecto vasodilatador.

Insulina y sulfonilureas

La administración concomitante del ácido acetilsalicílico con insulina y sulfonilureas aumenta el efecto hipoglucemiantes de estas últimas.

Ciclosporina

Los AINEs pueden aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina debido a efectos mediados por las prostaglandinas renales. Se recomienda una monitorización cuidadosa de la función renal, especialmente en pacientes ancianos.

Vancomicina

El ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de ototoxicidad de la vancomicina.

Interferón α

El ácido acetilsalicílico disminuye la actividad del interferón- α .

Alcohol

El alcohol puede incrementar el riesgo de daño gastrointestinal cuando se toma junto con ácido acetilsalicílico. Por lo tanto en pacientes que toman ácido acetilsalicílico, el alcohol debe utilizarse con precaución. La administración conjunta de alcohol con ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de hemorragia digestiva.

Litio

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha demostrado que los AINEs disminuyen la excreción de litio, aumentando los niveles de litio en sangre, que pueden alcanzar valores tóxicos. No se recomienda el uso concomitante de litio y AINEs.

Las concentraciones de litio en sangre deben ser cuidadosamente monitorizadas durante el inicio, ajuste y suspensión del tratamiento con ácido acetilsalicílico, en caso de que esta combinación sea necesaria.

Metotrexato

Los AINEs disminuyen la secreción tubular de metotrexato incrementando las concentraciones plasmáticas del mismo y por tanto su toxicidad, especialmente la toxicidad hematológica. Por esta razón no se recomienda el uso concomitante con AINEs en pacientes tratados con altas dosis de metotrexato.

También deberá tenerse en cuenta el riesgo de interacción entre el metotrexato y los AINEs en pacientes sometidos a bajas dosis de metotrexato, especialmente aquellos con la función renal alterada. En casos en que sea necesario el tratamiento combinado debería monitorizarse el hemograma y la función renal, especialmente las primeras semanas de tratamiento.

Uricosúricos

La administración conjunta de ácido acetilsalicílico y uricosúricos además de una disminución del efecto de estos últimos produce una disminución de la excreción del ácido acetilsalicílico alcanzándose niveles plasmáticos más altos.

Antiácidos

Los antiácidos pueden aumentar la excreción renal de los salicilatos por alcalinización de la orina.

Digoxina

Los AINEs incrementan los niveles plasmáticos de digoxina que pueden alcanzar valores tóxicos. No se recomienda el uso concomitante de digoxina y AINEs. En caso de que su administración simultánea sea necesaria, deben de monitorizarse los niveles plasmáticos de digoxina durante el inicio, ajuste y suspensión del tratamiento con ácido acetilsalicílico.

Barbitúricos

El ácido acetilsalicílico aumenta las concentraciones plasmáticas de los barbitúricos.

Zidovudina

El ácido acetilsalicílico puede aumentar las concentraciones plasmáticas de zidovudina al inhibir de forma competitiva la glucuronidación o directamente inhibiendo el metabolismo microsomal hepático. Se debe prestar especial atención a las posibles

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



interacciones medicamentosas antes de utilizar ácido acetilsalicílico, particularmente en tratamiento crónico, combinado con zidovudina.

Ácido valproico

La administración conjunta de salicilatos y ácido valproico puede dar lugar a un descenso de la unión a proteínas del ácido valproico e inhibir el metabolismo de ácido valproico ocasionando un incremento de los niveles séricos de ácido valproico libre y total.

Fenitoina

El ácido acetilsalicílico puede incrementar los niveles plasmáticos de fenitoina.

Interferencias con pruebas de diagnóstico

Ácido acetilsalicílico puede alterar los valores de las siguientes determinaciones analíticas:

Sangre

- Aumento biológico de transaminasas (ALT y AST), fosfatasa alcalina, amoníaco, bilirrubina, colesterol, creatininfosfokinasa (CPK), creatinina, digoxina, tiroxina libre (T₄), globulina de unión de la tiroxina (TBG), lactato deshidrogenasa (LDH), triglicéridos, ácido úrico y ácido valproico.
- Reducción biológica de T₄ libre, hormona estimuladora del tiroides (TSH), hormona liberadora de tirotropina (TSH-RH), T₃ libre, glucosa, fenitoina, triglicéridos, ácido úrico, aclaramiento de creatinina.
- Aumento por interferencia analítica de glucosa, paracetamol y proteínas totales.
- Reducción por interferencia analítica de transaminasas (ALT), albúmina, fosfatasa alcalina, colesterol, CPK, LDH y proteínas totales.

Orina

- Reducción biológica de estriol.

Reducción por interferencia analítica de ácido 5-hidroxi-indolacético, ácido 4-hidroxi-3-metoximandélico, estrógenos totales y glucosa.

Adicionalmente, la Sala Especializada de Medicamentos considera que la condición de venta debe ser como sigue:

Condición de Venta: Con fórmula facultativa

Acta No. 24 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

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el IPP Versión 2.0 – CCSI 5.1 LRC 08-jun-2018. Fecha de revisión: 17-ene-2019.

Así mismo, se le recuerda al interesado, que de acuerdo al artículo 72 del Decreto 677 de 1995 el contenido o Leyenda de las etiquetas, rótulos y empaques de los medicamentos deberá tener entre otros las frases venta bajo fórmula medica u odontológica o venta libre, según el caso.

3.1.9.8. DEMUSTIN® 100MG

Expediente : 20135024
Radicado : 20191128736
Fecha : 08/07/2019
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada vial contiene Bendamustina Clorhidrato Monohidratado equivalente a Bendamustina Clorhidrato 100 mg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

LLC: Indicado en pacientes para los que la quimioterapia de combinación con fludarabina no sea adecuada. Lnh: linfomas no-hodgkin indolentes en pacientes que hayan empeorado tras el tratamiento con rituximab o con un régimen que incluyera rituximab. mm: en combinación con prednisona para pacientes mayores de 65 años no elegibles para trasplante autólogo de células germinales y que, en el momento del diagnóstico, presenten una neuropatía clínica que impida el empleo de un tratamiento que contenga talidomida o bortezomib.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Durante la lactancia. Insuficiencia hepática grave (bilirrubina > 3,0 mg/dl). Ictericia. Mielosupresión grave y alteraciones importantes de los recuentos hematológicos (reducción de los valores de leucocitos o plaquetas a < 3.000/μl o < 75.000/μl, respectivamente). Cirugía mayor menos de 30 días antes del inicio del tratamiento. Infecciones, especialmente si van acompañadas de leucopenia. Vacuna de la fiebre amarilla.

Precauciones y advertencias:

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Mielosupresión. Infecciones. Reacciones cutáneas. Pacientes con patologías cardíacas. Náuseas y vómitos. Síndrome de lisis tumoral. Anafilaxia. Contracepción. Extravasación. Otros tipos de cáncer.

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 Grupo Etario
- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Modificación en Reacciones Adversas
- Modificación en Interacciones
- Inserto e Información para el prescriptor Versión I / 2019

Nueva dosificación:

Leucemia linfocítica crónica

Dosis recomendada:

La dosis recomendada es de 100 mg/m² administrada por vía intravenosa durante 30 minutos en los días 1 y 2 de un ciclo de 28 días, hasta 6 ciclos.

Retrasos en la dosis, modificaciones de la dosis y reinicio de la terapia para la LLC:

La administración de la inyección de 100 mg/4 ml (25 mg/ml) de clorhidrato de bendamustina debe retrasarse en caso de toxicidad hematológica grado 4 o toxicidad no hematológica grado 2 o clínicamente significativa. Una vez que la toxicidad no hematológica se ha recuperado a ≤ Grado 1 y/o los recuentos sanguíneos han mejorado [Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) ≥ 1 x 10⁹/L, plaquetas ≥ 75 x 10⁹/L], se puede reiniciar el clorhidrato de bendamustina 100 mg/4 ml (25 mg/ml) a discreción del médico tratante.

Modificaciones de dosis para toxicidad hematológica: para toxicidad de grado 3 o superior, reducir la dosis a 50 mg/m² en los días 1 y 2 de cada ciclo; si se repite la toxicidad de grado 3 o superior, reducir la dosis a 25 mg/m² en los días 1 y 2 de cada ciclo.

Modificaciones de dosis para toxicidad no hematológica: para toxicidad de grado 3 clínicamente significativa o mayor, reducir la dosis a 50 mg/m² en los días 1 y 2 de cada ciclo. El aumento escalonado de la dosis en ciclos subsiguientes puede considerarse a discreción del médico tratante.

Linfoma no Hodgkin

Dosis recomendada:

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis recomendada es de 120 mg/m² administrada por vía intravenosa durante 60 minutos en los días 1 y 2 de un ciclo de 21 días, hasta 8 ciclos.

Retrasos en la dosis, modificaciones de la dosis y reinicio de la terapia para el LNH:

La administración de clorhidrato de bendamustina debe retrasarse en caso de toxicidad hematológica de grado 4 o toxicidad no hematológica clínicamente significativa \geq grado 2. Una vez que la toxicidad no hematológica se ha recuperado a \leq Grado 1 y/o los recuentos sanguíneos han mejorado [Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $\geq 1 \times 10^9/L$, plaquetas $\geq 75 \times 10^9/L$], el clorhidrato de bendamustina se puede reiniciar a discreción del médico tratante. Además, la reducción de la dosis puede estar justificada.

Modificaciones de dosis para toxicidad hematológica: para toxicidad grado 4, reducir la dosis a 90 mg/m² en los días 1 y 2 de cada ciclo; si la toxicidad de grado 4 se repite, reducir la dosis a 60 mg/m² en los días 1 y 2 de cada ciclo.

Modificaciones de dosis para toxicidad no hematológica: para toxicidad grado 3 o mayor, reducir la dosis a 90 mg/m² en los días 1 y 2 de cada ciclo; si se repite la toxicidad grado 3 o superior, reducir la dosis a 60 mg/m² en los días 1 y 2 de cada ciclo.”

Nuevo grupo etario

Poblaciones especiales:

Embarazo

Categoría D del embarazo. El clorhidrato de bendamustina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La bendamustina causó malformaciones en animales, cuando se administró una dosis única a animales en gestación. Se debe recomendar a las mujeres que eviten quedar embarazadas mientras reciben clorhidrato de bendamustina y durante los 3 meses posteriores a la interrupción del tratamiento. Si se usa este medicamento durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, se debe informar a la paciente sobre el peligro potencial para el feto. Se debe aconsejar a los hombres que reciben clorhidrato de bendamustina que utilicen anticonceptivos confiables durante el mismo período de tiempo.

Lactancia

Se desconoce si este medicamento se excreta en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche materna y debido a la posibilidad de que se presenten reacciones adversas graves en los lactantes y la tumorigenicidad demostrada para la bendamustina en estudios con animales, se debe decidir si interrumpir la lactancia o interrumpir la administración del medicamento, teniendo en cuenta la importancia de La droga a la madre.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Uso pediátrico

No se ha establecido la eficacia del clorhidrato de bendamustina en pacientes pediátricos. El clorhidrato de bendamustina se evaluó en un solo ensayo de fase 1/2 en pacientes pediátricos con leucemia. El perfil de seguridad del clorhidrato de bendamustina en pacientes pediátricos fue consistente con el observado en adultos, y no se identificaron nuevas señales de seguridad.

El ensayo incluyó pacientes pediátricos de 1 a 19 años con leucemia aguda recidivante o refractaria, incluidos 27 pacientes con leucemia linfocítica aguda (LLA) y 16 pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA). El clorhidrato de bendamustina se administró como una infusión intravenosa durante 60 minutos en los días 1 y 2 de cada ciclo de 21 días. Se evaluaron dosis de 90 y 120 mg / m². La parte de Fase 1 del estudio determinó que la dosis recomendada de clorhidrato de bendamustina para la Fase 2 en pacientes pediátricos era de 120 mg/m². Un total de 32 pacientes ingresaron a la fase 2 del estudio a la dosis recomendada y fueron evaluados para la respuesta. No hubo respuesta al tratamiento (CR + CRp) en ningún paciente con esta dosis. Sin embargo, hubo 2 pacientes con LLA que lograron una RC a una dosis de 90 mg/m² en la parte de la Fase 1 del estudio.

En el ensayo pediátrico mencionado anteriormente, se evaluó la farmacocinética del clorhidrato de bendamustina en dosis de 90 y 120 mg/m² en 5 y 38 pacientes, respectivamente, de 1 a 19 años (edad promedio de 10 años). El aclaramiento medio ajustado de la bendamustina en la superficie corporal geométrica fue de 14,2 l/h/m². Las exposiciones (AUC₀₋₂₄ y C_{max}) a la bendamustina en pacientes pediátricos después de una infusión intravenosa de 120 mg/m² durante 60 minutos fueron similares a las de pacientes adultos después de la misma dosis de 120 mg/m².

Uso geriátrico

En los estudios de LLC y LNH, no hubo diferencias clínicamente significativas en el perfil de reacción adversa entre pacientes geriátricos (≥ 65 años) y pacientes más jóvenes.

Leucemia linfocítica crónica.

En el estudio clínico de LLC aleatorizado, 153 pacientes recibieron clorhidrato de bendamustina. La tasa de respuesta general para los pacientes menores de 65 años fue del 70% (n=82) para el clorhidrato de bendamustina y del 30% (n=69) para el clorambucil. La tasa de respuesta general para pacientes de 65 años o más fue del 47% (n=71) para el clorhidrato de bendamustina y del 22% (n=79) para el clorambucil.

En pacientes menores de 65 años, la media de supervivencia libre de progresión fue de 19 meses en el grupo de clorhidrato de bendamustina y de 8 meses en el grupo de clorambucil. En pacientes de 65 años o más, la media de supervivencia libre de progresión fue de 12 meses en el grupo de clorhidrato de bendamustina y de 8 meses en el grupo de clorambucil.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Linfoma no Hodgkin.

La eficacia (tasa de respuesta global y duración de la respuesta) fue similar en pacientes menores y mayores de 65 años. Independientemente de la edad, los 176 pacientes experimentaron al menos una reacción adversa

Nuevas Contraindicaciones:

DEMUSTIN® contraindicado en pacientes hipersensibles a la bendamustina o a cualquier ingrediente de la formulación, incluido el manitol o el componente del envase⁸

Nuevas precauciones y advertencias:

Mielosupresión

El clorhidrato de bendamustina causó mielosupresión grave (grado 3-4) en el 98% de los pacientes en los dos estudios de LNH. Tres pacientes (2%) murieron por reacciones adversas relacionadas con la mielosupresión, en relación con sepsis neutropénica, hemorragia alveolar difusa con trombocitopenia de grado 3 y neumonía por infección oportunista (CMV).

En caso de mielosupresión relacionada con el tratamiento, se debe controlar con frecuencia leucocitos, plaquetas, hemoglobina (Hb) y neutrófilos. En los ensayos clínicos, los recuentos sanguíneos fueron monitoreados cada semana inicialmente. Los recuentos hematológicos más bajos se observaron predominantemente en la tercera semana de tratamiento. La mielosupresión puede requerir retrasos en la dosis y/o reducciones posteriores si no se produce recuperación a los valores recomendados para el primer día del siguiente ciclo programado. Antes del inicio del siguiente ciclo de terapia, el RAN debe ser $\geq 1 \times 10^9/L$ y el recuento de plaquetas debe ser $\geq 75 \times 10^9/L$.

Infecciones

En ensayos clínicos y en informes posteriores a la comercialización de clorhidrato de bendamustina se han reportado casos de infección, incluida la neumonía, la sepsis, el shock séptico, la hepatitis y la muerte en pacientes adultos y pediátricos. Los pacientes con mielosupresión después del tratamiento con clorhidrato de bendamustina son más susceptibles a las infecciones. Se debe aconsejar a los pacientes con mielosupresión después del tratamiento con clorhidrato de bendamustina que se pongan en contacto con un médico inmediatamente si tienen síntomas o signos de infección.

Los pacientes tratados con clorhidrato de bendamustina corren el riesgo de reactivación de infecciones que incluyen (pero no se limitan a) hepatitis B, citomegalovirus, Mycobacterium tuberculosis y herpes zoster. Los pacientes deben someterse a vigilancia (incluida la

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



monitorización clínica y de laboratorio, la profilaxis y el tratamiento) de la infección y la reactivación de la infección antes de la administración.

Anafilaxia y reacciones a la infusión

Las reacciones de infusión al clorhidrato de bendamustina han ocurrido comúnmente en ensayos clínicos. Los síntomas incluyen fiebre, escalofríos, prurito y erupción cutánea. En raras ocasiones se han producido reacciones anafilácticas y anafilactoides graves, particularmente en el segundo ciclo de terapia y en los posteriores. Se debe monitorear clínicamente la aparición de reacciones graves y suspender el medicamento si aparecen. Se recomienda preguntar a los pacientes sobre síntomas sugestivos de reacciones a la infusión después de su primer ciclo de terapia. Los pacientes que experimentan reacciones de tipo alérgico de grado 3 o peor no deben ser reexpuestos al fármaco. Se pueden considerar medidas para prevenir reacciones graves, incluidos los antihistamínicos, los antipiréticos y los corticosteroides en los ciclos subsiguientes en pacientes que hayan experimentado reacciones de infusión de Grado 1 o 2.

Síndrome de lisis tumoral

El síndrome de lisis tumoral asociado con clorhidrato de bendamustina se ha reportado en pacientes en ensayos clínicos y en informes posteriores a la comercialización. Tiende a presentarse dentro del primer ciclo de tratamiento del clorhidrato de bendamustina y, sin intervención puede conducir a insuficiencia renal aguda y muerte. Las medidas preventivas incluyen una hidratación vigorosa y una estrecha vigilancia de la química sanguínea, en particular los niveles de potasio y ácido úrico. El alopurinol también se ha usado durante el inicio de la terapia con clorhidrato de bendamustina. Sin embargo, puede haber un mayor riesgo de toxicidad grave para la piel cuando se administran concomitantemente clorhidrato de bendamustina y alopurinol.

Reacciones cutáneas

Se han reportado reacciones cutáneas fatales y graves con el tratamiento con clorhidrato de bendamustina en ensayos clínicos e informes de seguridad posteriores a la comercialización, que incluyen reacciones cutáneas tóxicas [Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica y reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos, exantema bulloso y exantema. Los eventos ocurrieron cuando se administró clorhidrato de bendamustina como agente único y en combinación con otros agentes anticancerosos o alopurinol.

Cuando ocurren reacciones en la piel, pueden ser progresivas y aumentar su gravedad con un tratamiento adicional. Se debe vigilar de cerca a los pacientes con reacciones cutáneas. Si las reacciones cutáneas son graves o progresivas, suspenda o suspenda el clorhidrato de bendamustina.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hepatotoxicidad

Se han notificado casos graves y fatales de daño hepático con la inyección de clorhidrato de bendamustina. La terapia de combinación, la enfermedad progresiva o la reactivación de la hepatitis B fueron factores de confusión en algunos pacientes. La mayoría de los casos se notificaron dentro de los primeros tres meses de inicio de la terapia. Monitoree las pruebas de química hepática antes y durante la terapia con bendamustina.

Otras malignidades

Existen informes de enfermedades premalignas y malignas que se han desarrollado en pacientes que han sido tratados con clorhidrato de bendamustina, incluido el síndrome mielodisplásico, trastornos mieloproliferativos, leucemia mieloide aguda y carcinoma bronquial.

Lesión por extravasación

Se han reportado extravasaciones de clorhidrato de bendamustina en la comercialización posterior, lo que resulta en hospitalizaciones por eritema, hinchazón marcada y dolor. Asegurar un buen acceso venoso antes de comenzar la infusión de clorhidrato de bendamustina y monitorear el sitio de infusión intravenosa para enrojecimiento, hinchazón, dolor, infección y necrosis durante y después de la administración de clorhidrato de bendamustina.

Toxicidad embrio-fetal

El clorhidrato de bendamustina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La administración de dosis únicas intraperitoneales de bendamustina en ratones y ratas durante la organogénesis causó un aumento en las reabsorciones, malformaciones esqueléticas y viscerales y disminución del peso fetal.

Nuevas Reacciones Adversas:

Las siguientes reacciones adversas graves se han asociado con clorhidrato de bendamustina en ensayos clínicos:

- Mielosupresión
- Infecciones
- Anafilaxia y reacciones a la infusión
- Síndrome de lisis tumoral
- Reacciones cutáneas
- Hepatotoxicidad
- Otras malignidades

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



– Lesión por extravasación

Reacciones adversas reportadas en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, es posible que las tasas de reacciones adversas reportadas allí no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Leucemia linfocítica crónica.

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición al clorhidrato de bendamustina en 153 pacientes con LLC estudiados en un ensayo aleatorizado, activo-controlado. La población tenía de 45 a 77 años, 63% hombres, 100% blancos, y no habían recibido tratamiento previo. Todos los pacientes comenzaron el estudio a una dosis de 100 mg/m² por vía intravenosa durante 30 minutos los días 1 y 2 cada 28 días. Las reacciones adversas se informaron de acuerdo con NCI CTC v.2.0. Las reacciones adversas no hematológicas (cualquier grado) en el grupo del clorhidrato de bendamustina que se produjeron con una frecuencia superior al 15% fueron pirexia (24%), náuseas (20%) y vómitos (16%).

Otras reacciones adversas observadas con frecuencia en uno o más estudios incluyeron astenia, fatiga, malestar y debilidad, boca seca, somnolencia, tos, estreñimiento, dolor de cabeza, inflamación de la mucosa y estomatitis. El empeoramiento de la hipertensión se informó en 4 pacientes tratados con clorhidrato de bendamustina en el ensayo de LLC y en ninguno tratado con clorambucil. Tres de estas cuatro reacciones adversas se describieron como una crisis hipertensiva y se manejaron con medicamentos orales y se resolvieron.

Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron al retiro del estudio en pacientes que recibieron clorhidrato de bendamustina fueron hipersensibilidad (2%) y pirexia (1%).

La tabla 4 contiene las reacciones adversas emergentes del tratamiento, independientemente de su causa.

Tabla 4. Reacciones adversas no hematológicas que ocurrieron en un ensayo clínico aleatorizado de LLC en al menos el 5% de los pacientes

	Número (%) de pacientes			
	Clorhidrato de Bendamustina (N=153)		Clorambucil (N=143)	
	Todos los grados	Grado 3 - 4	Todos los grados	Grado 3 - 4

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No. total de pacientes con al menos una reacción adversa	121 (79)	52 (34)	96 (67)	25 (17)
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	31 (20)	1 (<1)	21 (15)	1 (<1)
Vómito	24 (16)	1 (<1)	9 (6)	0
Diarrea	14 (9)	2 (1)	5 (3)	0
Síntomas Generales				
Fiebre	36 (24)	6 (4)	8 (6)	2 (1)
Fatiga	14 (9)	2 (1)	8 (6)	0
Astenia	13 (8)	0	6 (4)	0
Escalofríos	9 (6)	0	1 (<1)	0
Trastornos del sistema inmune				
Hipersensibilidad	7 (5)	2 (1)	3 (2)	0
Infecciones e infestaciones				
Nasofaringitis	10 (7)	0	12 (8)	0
Infección	9 (6)	3 (2)	1 (<1)	1 (<1)
Herpes simplex	5 (3)	0	7 (5)	0
En investigación				
Disminución de peso	11 (7)	0	5 (3)	0
Trastornos nutricionales y del metabolismo				
Hiperuricemia	11 (7)	3 (2)	2 (1)	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Tos	6 (4)	1 (<1)	7 (5)	1 (<1)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo				
Rash	12 (8)	4 (3)	7 (5)	3 (2)
Prurito	8 (5)	0	2 (1)	0

Los valores de las pruebas de laboratorio de hematología de grado 3 y 4 por grupo de tratamiento en el estudio clínico de LLC se describen en la Tabla 5. Estos hallazgos confirman

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



los efectos mielosupresores observados en pacientes tratados con clorhidrato de bendamustina. Se administraron transfusiones de glóbulos rojos al 20% de los pacientes que recibieron clorhidrato de bendamustina, en comparación con el 6% de los pacientes que recibieron clorambucil.

Tabla 5. Incidencia de alteraciones en el laboratorio de hematología en pacientes que recibieron clorhidrato de bendamustina o clorambucil en el estudio clínico de LLC

Alteraciones de laboratorio	Clorhidrato de bendamustina N=150		Clorambucil N=141	
	Todos los grados n (%)	Grado 3-4 n (%)	Todos los grados n (%)	Grado 3-4 n (%)
Disminución hemoglobina	134 (89)	20 (13)	115 (82)	12 (9)
Disminución de plaquetas	116 (77)	16 (11)	110 (78)	14 (10)
Disminución de leucocitos	92 (61)	42 (28)	26 (18)	4 (3)
Disminución de linfocitos	102 (68)	70 (47)	27 (19)	6 (4)
Disminución de neutrófilos	113 (75)	65 (43)	86 (61)	30 (21)

En el ensayo de LLC, el 34% de los pacientes tenía elevaciones de bilirrubina, algunas sin asociación con elevaciones significativas en AST y ALT. El aumento de bilirrubina grado 3 o 4 ocurrió en el 3% de los pacientes y el aumento de AST y ALT en 1% y al 3% de los pacientes, respectivamente. Los pacientes tratados con clorhidrato de bendamustina también pueden tener cambios en los niveles de creatinina. Si se detectan alteraciones, se deben monitorear estos parámetros para asegurar que no se produzca un mayor deterioro.

Linfoma No Hodgkin

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición al clorhidrato de bendamustina en 176 pacientes con LNH indolente de células B en dos estudios de un solo brazo. La población tenía de 31 a 84 años, 60% hombres y 40% mujeres. La distribución de la raza fue 89% blanca, 7% negra, 3% hispana, 1% otros. Estos pacientes recibieron clorhidrato de bendamustina en una dosis de 120mg/m² por vía intravenosa en los días 1 y 2 hasta ocho ciclos de 21 días.

Las reacciones adversas que ocurren en al menos el 5% de los pacientes con LNH, independientemente de la gravedad, se muestran en la Tabla 6. Las reacciones adversas no hematológicas más comunes ($\geq 30\%$) fueron náuseas (75%), fatiga (57%), vómitos (40%),



diarrea (37%) y pirexia (34%). Las reacciones adversas no hematológicas más comunes de grado 3 o 4 ($\geq 5\%$) fueron fatiga (11%), neutropenia febril (6%) y neumonía, hipopotasemia y deshidratación, cada una reportada en el 5% de los pacientes.

Tabla 6. Reacciones adversas no hematológicas que ocurren en al menos el 5% de los pacientes con LNH tratados con clorhidrato de bendamustina por sistema (n = 176)

Sistema	Número (%) de pacientes	
	Todos los grados	Grado 3 - 4
No. total de pacientes con al menos una reacción adversa	176 (100)	94 (53)
Trastornos cardíacos		
Taquicardia	13 (7)	0
Trastornos		
Náuseas	132 (75)	7 (4)
Vómito	71 (40)	5 (3)
Diarrea	65 (37)	6 (3)
Constipación	51 (29)	1 (<1)
Estomatitis	27 (15)	1 (<1)
Dolor abdominal	22 (13)	2 (1)
Dispepsia	20 (11)	0
Reflujo gastroesofágico	18 (10)	0
Boca seca	15 (9)	1 (<1)
Dolor abdominal superior	8 (5)	0
Distensión abdominal	8 (5)	0
Síntomas Generales		
Fatiga	101 (57)	19 (11)
Fiebre	59 (34)	3 (2)
Escalofríos	24 (14)	0
Edema periférico	23 (13)	1 (<1)
Astenia	19 (11)	4 (2)
Dolor de pecho	11 (6)	1 (<1)
Dolor sitio de infusión	11 (6)	0
Dolor	10 (6)	0
Infecciones e		
Herpes zoster	18 (10)	5 (3)
Infección respiratoria alta	18 (10)	0

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infección urinaria	17 (10)	4 (2)
Sinusitis	15 (9)	0
Neumonía	14 (8)	9 (5)
Neutropenia febril	11 (6)	11 (6)
Candidiasis Oral	11 (6)	2 (1)
Nasofaringitis	11 (6)	0
En investigación		
Disminución de peso	31 (18)	3 (2)
Trastornos nutricionales y del metabolismo		
Anorexia	40 (23)	3 (2)
Deshidratación	24 (14)	8 (5)
Disminución del apetito	22 (13)	1 (<1)
Hipokalemia	15 (9)	9 (5)

Las toxicidades hematológicas, basadas en valores de laboratorio, en pacientes con LNH tratados en ambos estudios se describen en la Tabla 7. Alteraciones en las pruebas de laboratorio grado 3 o 4 que ocurrieron en >1% de los pacientes fueron hiperglucemia (3%), creatinina elevada (2%), hiponatremia (2%) e hipocalcemia (2%).

Tabla 7. Incidencia de alteraciones en pruebas hematológicas en pacientes que recibieron clorhidrato de bendamustina en los estudios de LNH

Alteraciones de laboratorio	Porcentaje de Pacientes	
	Todos los grados	Grado 3-4
Disminución de linfocitos	99	94
Disminución de leucocitos	94	56
Disminución de hemoglobina	88	11
Disminución de neutrófilos	86	60
Disminución de plaquetas	86	25

En ambos estudios, se informaron reacciones adversas graves, independientemente de la causalidad, en el 37% de los pacientes que recibieron clorhidrato de bendamustina. Las reacciones adversas graves más comunes que ocurrieron en $\geq 5\%$ de los pacientes fueron

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



neutropenia febril y neumonía. Otras reacciones adversas graves importantes notificadas en ensayos clínicos y/o en experiencia posterior a la comercialización fueron insuficiencia renal aguda, insuficiencia cardíaca, hipersensibilidad, reacciones cutáneas, fibrosis pulmonar y síndrome mielodisplásico.

Las reacciones adversas graves relacionadas con el fármaco, informadas en ensayos clínicos incluyeron mielosupresión, infección, neumonía, síndrome de lisis tumoral y reacciones a la perfusión. Las reacciones adversas que ocurren con menos frecuencia, pero posiblemente relacionadas con el tratamiento con clorhidrato de bendamustina fueron hemólisis, trastorno de disgeusia / gusto, neumonía atípica, sepsis, herpes zoster, eritema, dermatitis y necrosis de la piel.

Experiencia post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación del clorhidrato de bendamustina. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

- Trastornos de los sistemas sanguíneos y linfáticos: pancitopenia.
- Trastornos cardiovasculares: fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca congestiva (algunos mortales), infarto de miocardio (algunos mortales), palpitaciones.
- Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración: reacciones en el lugar de inyección (que incluyen flebitis, prurito, irritación, dolor, hinchazón), reacciones en el lugar de la infusión (que incluyen flebitis, prurito, irritación, dolor, hinchazón).
- Trastornos del sistema inmunitario: anafilaxis.
- Infecciones e infestaciones: neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: neumonitis.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, DRESS (reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos).

Nuevas Interacciones:

No se han realizado evaluaciones clínicas formales de las interacciones farmacocinéticas entre el clorhidrato de bendamustina y otros fármacos. Los metabolitos activos de la bendamustina, la gamma-hidroxi bendamustina (M3) y la N-desmetilbendamustina (M4), se forman a través del citocromo P450 CYP1A2. Los inhibidores de CYP1A2 (por ejemplo, fluvoxamina, ciprofloxacina) tienen potencial para aumentar las concentraciones plasmáticas de bendamustina y disminuir las concentraciones plasmáticas de metabolitos activos. Los inductores de CYP1A2 (por ejemplo, omeprazol, fumar) tienen el potencial de disminuir las

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



concentraciones plasmáticas de bendamustina y aumentar las concentraciones plasmáticas de sus metabolitos activos. Se debe tener precaución o se deben considerar tratamientos alternativos si se necesita un tratamiento concomitante con inhibidores o inductores del CYP1A2.

El papel de los sistemas de transporte activo en la distribución de bendamustina no se ha evaluado completamente. Los datos in vitro sugieren que la glicoproteína P, la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) y otros transportadores de flujo de salida pueden tener un papel en el transporte de bendamustina.

Según los datos in vitro, no es probable que la bendamustina inhiba el metabolismo vía de las isoenzimas CYP1A2, 2C9/10, 2D6, 2E1 o 3A4/5 del CYP humano, ni induzca el metabolismo de los sustratos de las enzimas del citocromo P450.

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de Grupo Etario**
- **Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias**
- **Modificación en Reacciones Adversas**
- **Modificación en Interacciones**
- **Inserto e Información para el prescriptor Versión I / 2019**

Nueva dosificación:

Leucemia linfocítica crónica

Dosis recomendada:

La dosis recomendada es de 100 mg/m² administrada por vía intravenosa durante 30 minutos en los días 1 y 2 de un ciclo de 28 días, hasta 6 ciclos.

Retrasos en la dosis, modificaciones de la dosis y reinicio de la terapia para la LLC:

La administración de la inyección de 100 mg/4 ml (25 mg/ml) de clorhidrato de bendamustina debe retrasarse en caso de toxicidad hematológica grado 4 o toxicidad no hematológica grado 2 o clínicamente significativa. Una vez que la toxicidad no hematológica se ha recuperado a \leq Grado 1 y/o los recuentos sanguíneos han mejorado [Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $\geq 1 \times 10^9/L$, plaquetas $\geq 75 \times 10^9/L$], se puede reiniciar el clorhidrato de bendamustina 100 mg/4 ml (25 mg/ml) a discreción del médico tratante.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Modificaciones de dosis para toxicidad hematológica: para toxicidad de grado 3 o superior, reducir la dosis a 50 mg/m² en los días 1 y 2 de cada ciclo; si se repite la toxicidad de grado 3 o superior, reducir la dosis a 25 mg/m² en los días 1 y 2 de cada ciclo.

Modificaciones de dosis para toxicidad no hematológica: para toxicidad de grado 3 clínicamente significativa o mayor, reducir la dosis a 50 mg/m² en los días 1 y 2 de cada ciclo. El aumento escalonado de la dosis en ciclos subsiguientes puede considerarse a discreción del médico tratante.

Linfoma no Hodgkin

Dosis recomendada:

La dosis recomendada es de 120 mg/m² administrada por vía intravenosa durante 60 minutos en los días 1 y 2 de un ciclo de 21 días, hasta 8 ciclos.

Retrasos en la dosis, modificaciones de la dosis y reinicio de la terapia para el LNH:

La administración de clorhidrato de bendamustina debe retrasarse en caso de toxicidad hematológica de grado 4 o toxicidad no hematológica clínicamente significativa \geq grado 2. Una vez que la toxicidad no hematológica se ha recuperado a \leq Grado 1 y/o los recuentos sanguíneos han mejorado [Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $\geq 1 \times 10^9/L$, plaquetas $\geq 75 \times 10^9/L$], el clorhidrato de bendamustina se puede reiniciar a discreción del médico tratante. Además, la reducción de la dosis puede estar justificada.

Modificaciones de dosis para toxicidad hematológica: para toxicidad grado 4, reducir la dosis a 90 mg/m² en los días 1 y 2 de cada ciclo; si la toxicidad de grado 4 se repite, reducir la dosis a 60 mg/m² en los días 1 y 2 de cada ciclo.

Modificaciones de dosis para toxicidad no hematológica: para toxicidad grado 3 o mayor, reducir la dosis a 90 mg/m² en los días 1 y 2 de cada ciclo; si se repite la toxicidad grado 3 o superior, reducir la dosis a 60 mg/m² en los días 1 y 2 de cada ciclo.”

Nuevo grupo etario

Poblaciones especiales:

Embarazo

Categoría D del embarazo. El clorhidrato de bendamustina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La bendamustina causó malformaciones en animales, cuando se administró una dosis única a animales en

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



gestación. Se debe recomendar a las mujeres que eviten quedar embarazadas mientras reciben clorhidrato de bendamustina y durante los 3 meses posteriores a la interrupción del tratamiento. Si se usa este medicamento durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, se debe informar a la paciente sobre el peligro potencial para el feto. Se debe aconsejar a los hombres que reciben clorhidrato de bendamustina que utilicen anticonceptivos confiables durante el mismo período de tiempo.

Lactancia

Se desconoce si este medicamento se excreta en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche materna y debido a la posibilidad de que se presenten reacciones adversas graves en los lactantes y la tumorigenicidad demostrada para la bendamustina en estudios con animales, se debe decidir si interrumpir la lactancia o interrumpir la administración del medicamento, teniendo en cuenta la importancia de La droga a la madre.

Uso pediátrico

No se ha establecido la eficacia del clorhidrato de bendamustina en pacientes pediátricos. El clorhidrato de bendamustina se evaluó en un solo ensayo de fase 1/2 en pacientes pediátricos con leucemia. El perfil de seguridad del clorhidrato de bendamustina en pacientes pediátricos fue consistente con el observado en adultos, y no se identificaron nuevas señales de seguridad.

El ensayo incluyó pacientes pediátricos de 1 a 19 años con leucemia aguda recidivante o refractaria, incluidos 27 pacientes con leucemia linfocítica aguda (LLA) y 16 pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA). El clorhidrato de bendamustina se administró como una infusión intravenosa durante 60 minutos en los días 1 y 2 de cada ciclo de 21 días. Se evaluaron dosis de 90 y 120 mg / m². La parte de Fase 1 del estudio determinó que la dosis recomendada de clorhidrato de bendamustina para la Fase 2 en pacientes pediátricos era de 120 mg/m². Un total de 32 pacientes ingresaron a la fase 2 del estudio a la dosis recomendada y fueron evaluados para la respuesta. No hubo respuesta al tratamiento (CR + CRp) en ningún paciente con esta dosis. Sin embargo, hubo 2 pacientes con LLA que lograron una RC a una dosis de 90 mg/m² en la parte de la Fase 1 del estudio.

En el ensayo pediátrico mencionado anteriormente, se evaluó la farmacocinética del clorhidrato de bendamustina en dosis de 90 y 120 mg/m² en 5 y 38 pacientes, respectivamente, de 1 a 19 años (edad promedio de 10 años). El aclaramiento medio ajustado de la bendamustina en la superficie corporal geométrica fue de 14,2 l/h/m². Las exposiciones (AUC₀₋₂₄ y Cmax) a la bendamustina en pacientes pediátricos después de



una infusión intravenosa de 120 mg/m² durante 60 minutos fueron similares a las de pacientes adultos después de la misma dosis de 120 mg/m².

Uso geriátrico

En los estudios de LLC y LNH, no hubo diferencias clínicamente significativas en el perfil de reacción adversa entre pacientes geriátricos (≥ 65 años) y pacientes más jóvenes.

Leucemia linfocítica crónica.

En el estudio clínico de LLC aleatorizado, 153 pacientes recibieron clorhidrato de bendamustina. La tasa de respuesta general para los pacientes menores de 65 años fue del 70% (n=82) para el clorhidrato de bendamustina y del 30% (n=69) para el clorambucil. La tasa de respuesta general para pacientes de 65 años o más fue del 47% (n=71) para el clorhidrato de bendamustina y del 22% (n=79) para el clorambucil.

En pacientes menores de 65 años, la media de supervivencia libre de progresión fue de 19 meses en el grupo de clorhidrato de bendamustina y de 8 meses en el grupo de clorambucil. En pacientes de 65 años o más, la media de supervivencia libre de progresión fue de 12 meses en el grupo de clorhidrato de bendamustina y de 8 meses en el grupo de clorambucil.

Linfoma no Hodgkin.

La eficacia (tasa de respuesta global y duración de la respuesta) fue similar en pacientes menores y mayores de 65 años. Independientemente de la edad, los 176 pacientes experimentaron al menos una reacción adversa

Nuevas Contraindicaciones:

DEMUSTIN® contraindicado en pacientes hipersensibles a la bendamustina o a cualquier ingrediente de la formulación, incluido el manitol o el componente del envase⁸

Nuevas precauciones y advertencias:

Mielosupresión

El clorhidrato de bendamustina causó mielosupresión grave (grado 3-4) en el 98% de los pacientes en los dos estudios de LNH. Tres pacientes (2%) murieron por reacciones adversas relacionadas con la mielosupresión, en relación con sepsis neutropénica, hemorragia alveolar difusa con trombocitopenia de grado 3 y neumonía por infección oportunista (CMV).



En caso de mielosupresión relacionada con el tratamiento, se debe controlar con frecuencia leucocitos, plaquetas, hemoglobina (Hb) y neutrófilos. En los ensayos clínicos, los recuentos sanguíneos fueron monitoreados cada semana inicialmente. Los recuentos hematológicos más bajos se observaron predominantemente en la tercera semana de tratamiento. La mielosupresión puede requerir retrasos en la dosis y/o reducciones posteriores si no se produce recuperación a los valores recomendados para el primer día del siguiente ciclo programado. Antes del inicio del siguiente ciclo de terapia, el RAN debe ser $\geq 1 \times 10^9/L$ y el recuento de plaquetas debe ser $\geq 75 \times 10^9/L$.

Infecciones

En ensayos clínicos y en informes posteriores a la comercialización de clorhidrato de bendamustina se han reportado casos de infección, incluida la neumonía, la sepsis, el shock séptico, la hepatitis y la muerte en pacientes adultos y pediátricos. Los pacientes con mielosupresión después del tratamiento con clorhidrato de bendamustina son más susceptibles a las infecciones. Se debe aconsejar a los pacientes con mielosupresión después del tratamiento con clorhidrato de bendamustina que se pongan en contacto con un médico inmediatamente si tienen síntomas o signos de infección.

Los pacientes tratados con clorhidrato de bendamustina corren el riesgo de reactivación de infecciones que incluyen (pero no se limitan a) hepatitis B, citomegalovirus, Mycobacterium tuberculosis y herpes zoster. Los pacientes deben someterse a vigilancia (incluida la monitorización clínica y de laboratorio, la profilaxis y el tratamiento) de la infección y la reactivación de la infección antes de la administración.

Anafilaxia y reacciones a la infusión

Las reacciones de infusión al clorhidrato de bendamustina han ocurrido comúnmente en ensayos clínicos. Los síntomas incluyen fiebre, escalofríos, prurito y erupción cutánea. En raras ocasiones se han producido reacciones anafilácticas y anafilactoides graves, particularmente en el segundo ciclo de terapia y en los posteriores. Se debe monitorear clínicamente la aparición de reacciones graves y suspender el medicamento si aparecen. Se recomienda preguntar a los pacientes sobre síntomas sugestivos de reacciones a la infusión después de su primer ciclo de terapia. Los pacientes que experimentan reacciones de tipo alérgico de grado 3 o peor no deben ser reexpuestos al fármaco. Se pueden considerar medidas para prevenir reacciones graves, incluidos los antihistamínicos, los antipiréticos y los corticosteroides en los ciclos subsiguientes en pacientes que hayan experimentado reacciones de infusión de Grado 1 o 2.

Síndrome de lisis tumoral

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El síndrome de lisis tumoral asociado con clorhidrato de bendamustina se ha reportado en pacientes en ensayos clínicos y en informes posteriores a la comercialización. Tiende a presentarse dentro del primer ciclo de tratamiento del clorhidrato de bendamustina y, sin intervención puede conducir a insuficiencia renal aguda y muerte. Las medidas preventivas incluyen una hidratación vigorosa y una estrecha vigilancia de la química sanguínea, en particular los niveles de potasio y ácido úrico. El alopurinol también se ha usado durante el inicio de la terapia con clorhidrato de bendamustina. Sin embargo, puede haber un mayor riesgo de toxicidad grave para la piel cuando se administran concomitantemente clorhidrato de bendamustina y alopurinol.

Reacciones cutáneas

Se han reportado reacciones cutáneas fatales y graves con el tratamiento con clorhidrato de bendamustina en ensayos clínicos e informes de seguridad posteriores a la comercialización, que incluyen reacciones cutáneas tóxicas [Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica y reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos, exantema bulloso y exantema. Los eventos ocurrieron cuando se administró clorhidrato de bendamustina como agente único y en combinación con otros agentes anticancerosos o alopurinol.

Cuando ocurren reacciones en la piel, pueden ser progresivas y aumentar su gravedad con un tratamiento adicional. Se debe vigilar de cerca a los pacientes con reacciones cutáneas. Si las reacciones cutáneas son graves o progresivas, suspenda o suspenda el clorhidrato de bendamustina.

Hepatotoxicidad

Se han notificado casos graves y fatales de daño hepático con la inyección de clorhidrato de bendamustina. La terapia de combinación, la enfermedad progresiva o la reactivación de la hepatitis B fueron factores de confusión en algunos pacientes. La mayoría de los casos se notificaron dentro de los primeros tres meses de inicio de la terapia. Monitoree las pruebas de química hepática antes y durante la terapia con bendamustina.

Otras malignidades

Existen informes de enfermedades premalignas y malignas que se han desarrollado en pacientes que han sido tratados con clorhidrato de bendamustina, incluido el síndrome mielodisplásico, trastornos mieloproliferativos, leucemia mieloide aguda y carcinoma bronquial.

Lesión por extravasación

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han reportado extravasaciones de clorhidrato de bendamustina en la comercialización posterior, lo que resulta en hospitalizaciones por eritema, hinchazón marcada y dolor. Asegurar un buen acceso venoso antes de comenzar la infusión de clorhidrato de bendamustina y monitorear el sitio de infusión intravenosa para enrojecimiento, hinchazón, dolor, infección y necrosis durante y después de la administración de clorhidrato de bendamustina.

Toxicidad embrio-fetal

El clorhidrato de bendamustina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La administración de dosis únicas intraperitoneales de bendamustina en ratones y ratas durante la organogénesis causó un aumento en las reabsorciones, malformaciones esqueléticas y viscerales y disminución del peso fetal.

Nuevas Reacciones Adversas:

Las siguientes reacciones adversas graves se han asociado con clorhidrato de bendamustina en ensayos clínicos:

- Mielosupresión
- Infecciones
- Anafilaxia y reacciones a la infusión
- Síndrome de lisis tumoral
- Reacciones cutáneas
- Hepatotoxicidad
- Otras malignidades
- Lesión por extravasación

Reacciones adversas reportadas en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, es posible que las tasas de reacciones adversas reportadas allí no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Leucemia linfocítica crónica.

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición al clorhidrato de bendamustina en 153 pacientes con LLC estudiados en un ensayo aleatorizado, activo-controlado. La población tenía de 45 a 77 años, 63% hombres, 100% blancos, y no habían recibido tratamiento previo. Todos los pacientes comenzaron el estudio a una dosis de 100 mg/m² por vía intravenosa durante 30 minutos los días 1 y 2 cada 28 días. Las reacciones adversas se informaron de acuerdo con NCI CTC v.2.0. Las reacciones

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



adversas no hematológicas (cualquier grado) en el grupo del clorhidrato de bendamustina que se produjeron con una frecuencia superior al 15% fueron pirexia (24%), náuseas (20%) y vómitos (16%).

Otras reacciones adversas observadas con frecuencia en uno o más estudios incluyeron astenia, fatiga, malestar y debilidad, boca seca, somnolencia, tos, estreñimiento, dolor de cabeza, inflamación de la mucosa y estomatitis. El empeoramiento de la hipertensión se informó en 4 pacientes tratados con clorhidrato de bendamustina en el ensayo de LLC y en ninguno tratado con clorambucil. Tres de estas cuatro reacciones adversas se describieron como una crisis hipertensiva y se manejaron con medicamentos orales y se resolvieron.

Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron al retiro del estudio en pacientes que recibieron clorhidrato de bendamustina fueron hipersensibilidad (2%) y pirexia (1%).

La tabla 4 contiene las reacciones adversas emergentes del tratamiento, independientemente de su causa.

Tabla 4. Reacciones adversas no hematológicas que ocurrieron en un ensayo clínico aleatorizado de LLC en al menos el 5% de los pacientes

	Número (%) de pacientes			
	Clorhidrato de Bendamustina (N=153)		Clorambucil (N=143)	
	Todos los grados	Grado 3 - 4	Todos los grados	Grado 3 - 4
No. total de pacientes con al menos una reacción adversa	121 (79)	52 (34)	96 (67)	25 (17)
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	31 (20)	1 (<1)	21 (15)	1 (<1)
Vómito	24 (16)	1 (<1)	9 (6)	0
Diarrea	14 (9)	2 (1)	5 (3)	0
Síntomas Generales				
Fiebre	36 (24)	6 (4)	8 (6)	2 (1)
Fatiga	14 (9)	2 (1)	8 (6)	0
Astenia	13 (8)	0	6 (4)	0

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Escalofríos	9 (6)	0	1 (<1)	0
Trastornos del sistema inmune				
Hipersensibilidad	7 (5)	2 (1)	3 (2)	0
Infecciones e infestaciones				
Nasofaringitis	10 (7)	0	12 (8)	0
Infección	9 (6)	3 (2)	1 (<1)	1 (<1)
Herpes simplex	5 (3)	0	7 (5)	0
En investigación				
Disminución de peso	11 (7)	0	5 (3)	0
Trastornos nutricionales y del metabolismo				
Hiperuricemia	11 (7)	3 (2)	2 (1)	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Tos	6 (4)	1 (<1)	7 (5)	1 (<1)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo				
Rash	12 (8)	4 (3)	7 (5)	3 (2)
Prurito	8 (5)	0	2 (1)	0

Los valores de las pruebas de laboratorio de hematología de grado 3 y 4 por grupo de tratamiento en el estudio clínico de LLC se describen en la Tabla 5. Estos hallazgos confirman los efectos mielosupresores observados en pacientes tratados con clorhidrato de bendamustina. Se administraron transfusiones de glóbulos rojos al 20% de los pacientes que recibieron clorhidrato de bendamustina, en comparación con el 6% de los pacientes que recibieron clorambucil.

Tabla 5. Incidencia de alteraciones en el laboratorio de hematología en pacientes que recibieron clorhidrato de bendamustina o clorambucil en el estudio clínico de LLC

Alteraciones de laboratorio	Clorhidrato de bendamustina N=150		Clorambucil N=141	
	Todos los grados n (%)	Grado 3-4 n (%)	Todos los grados n (%)	Grado 3-4 n (%)



Disminución hemoglobina		134 (89)	20 (13)	115 (82)	12 (9)
Disminución de plaquetas	de	116 (77)	16 (11)	110 (78)	14 (10)
Disminución de leucocitos	de	92 (61)	42 (28)	26 (18)	4 (3)
Disminución de linfocitos	de	102 (68)	70 (47)	27 (19)	6 (4)
Disminución de neutrófilos	de	113 (75)	65 (43)	86 (61)	30 (21)

En el ensayo de LLC, el 34% de los pacientes tenía elevaciones de bilirrubina, algunas sin asociación con elevaciones significativas en AST y ALT. El aumento de bilirrubina grado 3 o 4 ocurrió en el 3% de los pacientes y el aumento de AST y ALT en 1% y al 3% de los pacientes, respectivamente. Los pacientes tratados con clorhidrato de bendamustina también pueden tener cambios en los niveles de creatinina. Si se detectan alteraciones, se deben monitorear estos parámetros para asegurar que no se produzca un mayor deterioro.

Linfoma No Hodgkin

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición al clorhidrato de bendamustina en 176 pacientes con LNH indolente de células B en dos estudios de un solo brazo. La población tenía de 31 a 84 años, 60% hombres y 40% mujeres. La distribución de la raza fue 89% blanca, 7% negra, 3% hispana, 1% otros. Estos pacientes recibieron clorhidrato de bendamustina en una dosis de 120mg/m² por vía intravenosa en los días 1 y 2 hasta ocho ciclos de 21 días.

Las reacciones adversas que ocurren en al menos el 5% de los pacientes con LNH, independientemente de la gravedad, se muestran en la Tabla 6. Las reacciones adversas no hematológicas más comunes ($\geq 30\%$) fueron náuseas (75%), fatiga (57%), vómitos (40%), diarrea (37%) y pirexia (34%). Las reacciones adversas no hematológicas más comunes de grado 3 o 4 ($\geq 5\%$) fueron fatiga (11%), neutropenia febril (6%) y neumonía, hipopotasemia y deshidratación, cada una reportada en el 5% de los pacientes.

Tabla 6. Reacciones adversas no hematológicas que ocurren en al menos el 5% de los pacientes con LNH tratados con clorhidrato de bendamustina por sistema (n = 176)

Sistema	Número (%) de pacientes
---------	-------------------------



	Todos los grados	Grado 3 - 4
No. total de pacientes con al menos una reacción adversa	176 (100)	94 (53)
Trastornos cardíacos		
Taquicardia	13 (7)	0
Trastornos		
Náuseas	132 (75)	7 (4)
Vómito	71 (40)	5 (3)
Diarrea	65 (37)	6 (3)
Constipación	51 (29)	1 (<1)
Estomatitis	27 (15)	1 (<1)
Dolor abdominal	22 (13)	2 (1)
Dispepsia	20 (11)	0
Reflujo gastroesofágico	18 (10)	0
Boca seca	15 (9)	1 (<1)
Dolor abdominal	8 (5)	0
Distensión abdominal	8 (5)	0
Síntomas Generales		
Fatiga	101 (57)	19 (11)
Fiebre	59 (34)	3 (2)
Escalofríos	24 (14)	0
Edema periférico	23 (13)	1 (<1)
Astenia	19 (11)	4 (2)
Dolor de pecho	11 (6)	1 (<1)
Dolor sitio de infusión	11 (6)	0
Dolor	10 (6)	0
Infecciones e		
Herpes zoster	18 (10)	5 (3)
Infección respiratoria	18 (10)	0
Infección urinaria	17 (10)	4 (2)
Sinusitis	15 (9)	0
Neumonía	14 (8)	9 (5)
Neutropenia febril	11 (6)	11 (6)
Candidiasis Oral	11 (6)	2 (1)
Nasofaringitis	11 (6)	0
En investigación		
Disminución de peso	31 (18)	3 (2)

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos nutricionales y del metabolismo		
Anorexia	40 (23)	3 (2)
Deshidratación	24 (14)	8 (5)
Disminución del apetito	22 (13)	1 (<1)
Hipokalemia	15 (9)	9 (5)

Las toxicidades hematológicas, basadas en valores de laboratorio, en pacientes con LNH tratados en ambos estudios se describen en la Tabla 7. Alteraciones en las pruebas de laboratorio grado 3 o 4 que ocurrieron en >1% de los pacientes fueron hiperglucemia (3%), creatinina elevada (2%), hiponatremia (2%) e hipocalcemia (2%).

Tabla 7. Incidencia de alteraciones en pruebas hematológicas en pacientes que recibieron clorhidrato de bendamustina en los estudios de LNH

Alteraciones de laboratorio	Porcentaje de Pacientes	
	Todos los grados	Grado 3-4
Disminución de linfocitos	99	94
Disminución de leucocitos	94	56
Disminución hemoglobina	88	11
Disminución de neutrófilos	86	60
Disminución de plaquetas	86	25

En ambos estudios, se informaron reacciones adversas graves, independientemente de la causalidad, en el 37% de los pacientes que recibieron clorhidrato de bendamustina. Las reacciones adversas graves más comunes que ocurrieron en $\geq 5\%$ de los pacientes fueron neutropenia febril y neumonía. Otras reacciones adversas graves importantes notificadas en ensayos clínicos y/o en experiencia posterior a la comercialización fueron insuficiencia renal aguda, insuficiencia cardíaca, hipersensibilidad, reacciones cutáneas, fibrosis pulmonar y síndrome mielodisplásico.

Las reacciones adversas graves relacionadas con el fármaco, informadas en ensayos clínicos incluyeron mielosupresión, infección, neumonía, síndrome de lisis tumoral y reacciones a la perfusión. Las reacciones adversas que ocurren con menos frecuencia,



pero posiblemente relacionadas con el tratamiento con clorhidrato de bendamustina fueron hemólisis, trastorno de disgeusia / gusto, neumonía atípica, sepsis, herpes zoster, eritema, dermatitis y necrosis de la piel.

Experiencia post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación del clorhidrato de bendamustina. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

- Trastornos de los sistemas sanguíneos y linfáticos: pancitopenia.
- Trastornos cardiovasculares: fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca congestiva (algunos mortales), infarto de miocardio (algunos mortales), palpitaciones.
- Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración: reacciones en el lugar de inyección (que incluyen flebitis, prurito, irritación, dolor, hinchazón), reacciones en el lugar de la infusión (que incluyen flebitis, prurito, irritación, dolor, hinchazón).
- Trastornos del sistema inmunitario: anafilaxis.
- Infecciones e infestaciones: neumonía por *Pneumocystis jiroveci*.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: neumonitis.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, DRESS (reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos).

Nuevas Interacciones:

No se han realizado evaluaciones clínicas formales de las interacciones farmacocinéticas entre el clorhidrato de bendamustina y otros fármacos. Los metabolitos activos de la bendamustina, la gamma-hidroxi bendamustina (M3) y la N-desmetilbendamustina (M4), se forman a través del citocromo P450 CYP1A2. Los inhibidores de CYP1A2 (por ejemplo, fluvoxamina, ciprofloxacina) tienen potencial para aumentar las concentraciones plasmáticas de bendamustina y disminuir las concentraciones plasmáticas de metabolitos activos. Los inductores de CYP1A2 (por ejemplo, omeprazol, fumar) tienen el potencial de disminuir las concentraciones plasmáticas de bendamustina y aumentar las concentraciones plasmáticas de sus metabolitos activos. Se debe tener precaución o se deben considerar tratamientos alternativos si se necesita un tratamiento concomitante con inhibidores o inductores del CYP1A2.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El papel de los sistemas de transporte activo en la distribución de bendamustina no se ha evaluado completamente. Los datos *in vitro* sugieren que la glicoproteína P, la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) y otros transportadores de flujo de salida pueden tener un papel en el transporte de bendamustina.

Según los datos *in vitro*, no es probable que la bendamustina inhiba el metabolismo vía de las isoenzimas CYP1A2, 2C9/10, 2D6, 2E1 o 3A4/5 del CYP humano, ni induzca el metabolismo de los sustratos de las enzimas del citocromo P450.

3.1.9.9. CERDELGA 84 mg Cápsula Dura

Expediente : 20092268
Radicado : 20191117677
Fecha : 20/06/2019
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición:

Cada cápsula dura contiene Tartrato de Eliglustat equivalente a 84 mg de Eliglustat

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Cerdelga® (eliglustat) está indicado para el tratamiento a largo plazo de pacientes adultos con enfermedad de gaucher tipo 1 (EG1) que son metabolizadores lentos (ml), metabolizadores intermedios (MI) o metabolizadores rápidos (MR) de CYP2D6.

Contraindicaciones:

Cerdelga está contraindicado en pacientes que son MI o MR de CYP2D6 y toman un inhibidor fuerte o moderado de cyp2d6 en forma concomitante con un inhibidor fuerte o moderado de CYP3A, y en pacientes que son ml de cyp2d6 y toman un inhibidor fuerte de CYP3A. El uso de cerdelga en esas condiciones produce concentraciones plasmáticas sustancialmente elevadas de eliglustat.

Precauciones y advertencias:

General

Interacciones farmacológicas

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cerdelga está contraindicado en pacientes que son mi o mr de cyp2d6 y toman un inhibidor fuerte (p. ej., paroxetina, fluoxetina, quinidina) o moderado (p. ej., duloxetina, terbinafina) de cyp2d6 en forma concomitante con un inhibidor fuerte (p. ej., claritromicina, itraconazol) o moderado (p. ej., eritromicina, fluconazol) de cyp3a, y en pacientes que son ml de cyp2d6 y toman un inhibidor fuerte de cyp3a. En esas condiciones se ven afectadas las dos vías metabólicas principales para el metabolismo de eliglustat y se prevén concentraciones plasmáticas sustancialmente elevadas de eliglustat (consulte la sección interacciones). Aunque no se vieron aumentos significativos en el intervalo qt/qtc en un estudio exhaustivo (thorough qt, tqt) en voluntarios sanos (consulte la sección farmacodinámica, evaluación electrocardiográfica), de acuerdo con el modelado de farmacocinética/farmacodinámica (pharmacokinetics/pharmacodynamics, pk/pd), se prevé que las concentraciones plasmáticas de eliglustat 11 veces superiores a la cmáx humana prevista causarán aumentos leves de los intervalos pr, qrs y qtc.

Para obtener información sobre el uso de cerdelga con un inhibidor fuerte o moderado de cyp2d6 o cyp3a, consulte la sección interacciones. El uso de cerdelga con inductores fuertes de cyp3a (p. ej., rifampicina, cabamazepina, fenobarbital, fenitoína y hierba de san juan) disminuye sustancialmente la exposición a eliglustat, lo cual puede reducir la eficacia terapéutica de cerdelga; por lo tanto, no se recomienda la administración concomitante

Pacientes con afecciones cardíacas preexistentes:

Durante los ensayos clínicos no se estudió el uso de cerdelga en pacientes con afecciones cardíacas preexistentes. dado que se prevé que cerdelga cause aumentos leves de los intervalos en el ecg con concentraciones plasmáticas sustancialmente elevadas de eliglustat, debe evitarse el uso de cerdelga en pacientes con enfermedad cardíaca (insuficiencia cardíaca congestiva, infarto agudo de miocardio reciente, bradicardia, bloqueo cardíaco, arritmia ventricular), síndrome de qt largo, y su uso en combinación con medicamentos antiarrítmicos de la clase ia (p. ej., quinidina, procainamida) y la clase iii (p. ej., amiodarona, sotalol).

Lactosa

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa lapp o mala absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

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 Precauciones y advertencias

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de eventos adversos
- Modificación de interacciones
- Información para el prescriptor e inserto según versiones CCDS v6 de Abr.2017, CCDS v7 de Jun.2017 y CCDS v8 de Ago.2017, Revisión Abril 2019

Nueva dosificación:

POSOLOGIA Y ADMINISTRACIÓN

General

La terapia con Cerdelga debe ser iniciada y supervisada por un médico que tenga conocimiento del manejo de la enfermedad de Gaucher.

La dosis recomendada es de 84 mg de eliglustat dos veces al día en MI y MR de CYP2D6. La dosis recomendada es de 84 mg de eliglustat una vez al día en ML de CYP2D6.

Cerdelga debe tomarse por vía oral, con o sin alimentos. Las cápsulas se deben tragar enteras, preferentemente con agua, y no se deben triturar, disolver ni abrir. Si se omite una dosis de Cerdelga, debe tomarse la dosis recetada en el siguiente horario estipulado y no debe duplicarse la próxima dosis.

Uso en poblaciones especiales

Uso geriátrico

En los ensayos clínicos, se inscribió a un número limitado de pacientes mayores de 65 años de edad. No se hallaron diferencias significativas en los perfiles de eficacia y seguridad de los pacientes mayores y los más jóvenes.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Cerdelga en pacientes pediátricos menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Uso en pacientes con deterioro de la función hepática

Cerdelga está contraindicado en pacientes MI o ML de CYP2D6 con algún grado de deterioro de la función hepática y en MR con deterioro de la función hepática moderada (Child Pugh Clase B) o severa (Child-Pugh Clase C). (Consulte las Secciones *Interacciones* y *farmacocinética*).

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En MR de CYP2D6 con deterioro leve de la función hepática (Child–Pugh Clase A), no se requiere de ajuste de dosis y la dosis recomendada es 84mg dos veces al día (Consulte la Sección *Farmacocinética*).

Cerdelga está contraindicado en MR de CYP2D6 con deterioro leve de la función hepática que toman un inhibidor fuerte o moderado de CYP2D6. En pacientes MR de CYP2D6 con deterioro leve de la función hepática que toman un inhibidor débil de CYP2D6 o un inhibidor fuerte, moderado o débil de CYP3A, debe considerarse una dosis de 84mg una vez al día.

Uso en pacientes con deterioro de la función renal

En MR de CYP2D6 con deterioro leve, moderado o severo de la función renal no se requiere ajuste de dosis y la dosis recomendada de eliglustat es 84mg dos veces al día

Cerdelga no es recomendado en pacientes MR de CYP2D6 con ESRD

Cerdelga no es recomendado en pacientes MI o ML con deterioro leve, moderado o severo de la función renal o ESRD

Uso en metabolizadores ultrarrápidos (MUR) e indeterminados

Cerdelga 84 mg no debe utilizarse en pacientes que sean MUR o indeterminados de CYP2D6. Los pacientes que sean MUR podrían no lograr concentraciones adecuadas para obtener un efecto terapéutico. No pueden realizarse recomendaciones de dosis para MUR.

Uso en metabolizadores lentos (ML)

No se ha estudiado la administración de dosis de Cerdelga 84 mg una vez al día en ML; sin embargo, las exposiciones sistémicas previstas en estos pacientes se encuentran dentro del rango de las observadas en estudios clínicos.

Nuevas contraindicaciones

Cerdelga está contraindicado en pacientes que son MI o MR de CYP2D6 y toman un inhibidor fuerte o moderado de CYP2D6 en forma concomitante con un inhibidor fuerte o moderado de CYP3A, y en pacientes que son ML de CYP2D6 y toman un inhibidor fuerte de CYP3A. El uso de Cerdelga en esas condiciones produce concentraciones plasmáticas sustancialmente elevadas de eliglustat

Se dispone de datos limitados o nulos para MI o ML con algún grado de deterioro de la función hepática; el uso de Cerdelga en estos pacientes está contraindicado debido a que es la vía metabólica de eliminación predominante.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debido al incremento significativo de las concentraciones plasmáticas, Cerdelga está contraindicado en MR de CYP2D6 con un deterioro moderado o severo de la función hepática y en MR con un deterioro leve de la función hepática que toma un inhibidor fuerte o moderado de CYP2D6

Nuevas advertencias y precauciones

Interacciones farmacológicas

Cerdelga está contraindicado en pacientes que son MI o MR de CYP2D6 y toman un inhibidor fuerte (p. ej., paroxetina, fluoxetina, quinidina) o moderado (p. ej., duloxetina, terbinafina) de CYP2D6 en forma concomitante con un inhibidor fuerte (p. ej., claritromicina, itraconazol) o moderado (p. ej., eritromicina, fluconazol) de CYP3A, y en pacientes que son ML de CYP2D6 y toman un inhibidor fuerte de CYP3A. En esas condiciones se ven afectadas las dos vías metabólicas principales para el metabolismo de eliglustat y se prevén concentraciones plasmáticas sustancialmente elevadas de eliglustat. Aunque no se vieron aumentos significativos en el intervalo QT/QTc en un estudio exhaustivo (Thorough QT, TQT) en voluntarios sanos, de acuerdo con el modelado de farmacocinética/farmacodinámica (pharmacokinetics/pharmacodynamics, PK/PD), se prevé que las concentraciones plasmáticas de eliglustat 11 veces superiores a la C_{máx} humana prevista causarán aumentos leves de los intervalos PR, QRS y QTc.

Para obtener información sobre el uso de Cerdelga con un inhibidor fuerte o moderado de CYP2D6 o CYP3A, consulte la Sección *Interacciones*.

El uso de Cerdelga con inductores fuertes de CYP3A (p. ej., rifampicina, cabamazepina, fenobarbital, fenitoína y hierba de San Juan) disminuye sustancialmente la exposición a eliglustat, lo cual puede reducir la eficacia terapéutica de Cerdelga; por lo tanto, no se recomienda la administración concomitante

Pacientes con afecciones cardíacas preexistentes

Durante los ensayos clínicos no se estudió el uso de Cerdelga en pacientes con afecciones cardíacas preexistentes. Dado que se prevé que Cerdelga cause aumentos leves de los intervalos en el ECG con concentraciones plasmáticas sustancialmente elevadas de eliglustat, debe evitarse el uso de Cerdelga en pacientes con enfermedad cardíaca (insuficiencia cardíaca congestiva, infarto agudo de miocardio reciente, bradicardia, bloqueo cardíaco, arritmia ventricular), síndrome de QT largo, y su uso en combinación con medicamentos antiarrítmicos de la clase IA (p. ej., quinidina, procainamida) y la clase III (p. ej., amiodarona, sotalol).

Pacientes con deterioro de la función hepática y renal

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El uso concomitante de Cerdelga con inhibidores del CYP2D6 o CYP3A4 en pacientes MR de CYP2D6 con leve deterioro de la función hepática pueden resultar en una elevación de las concentraciones plasmáticas de eliglustat, la magnitud del efecto depende de la enzima inhibida y la potencia del inhibidor. En MR de CYP2D6 con leve deterioro de la función hepática que toman un inhibidor débil de CYP2D6 o un inhibidor fuerte, moderado o débil de CYP3A, una dosis de eliglustat de 84mg una vez al día debería ser considerado.

Se dispone de datos limitados o nulos en MR, MI o ML de CYP2D6 con enfermedad renal en etapa terminal (end-stage renal disease, ESRD) y en MI o ML de CYP2D6 con deterioro leve, moderado o severo de la función renal; el uso de Cerdelga en esos pacientes no es recomendado

Nuevos eventos adversos:

EVENTOS ADVERSOS

Resumen del perfil de seguridad

La mayoría de las reacciones adversas son leves y transitorias. La reacción adversa informada más habitualmente con Cerdelga es dispepsia, en aproximadamente el 6 % de los pacientes. Alrededor del 2 % de los pacientes que recibieron Cerdelga en los estudios clínicos interrumpieron el tratamiento en forma permanente debido a una reacción adversa.

Lista tabulada de reacciones adversas

El perfil general de reacciones adversas de Cerdelga se basa en la exposición al tratamiento de 1400 pacientes por año y los resultados combinados de los períodos de análisis primario y periodos de extensión de dos estudios fundamentales de fase 3 (ENGAGE y ENCORE), un estudio de 8 años de fase 2 (Estudio 304), y soportado en un estudio fase 3b (EDGE). En estos cuatro estudios, un total de 393 pacientes entre las edades de 16 y 75 años, recibieron eliglustat durante una mediana de 3,5 años de tratamiento (hasta 9,3 años).

Las reacciones adversas se clasifican según la clase de órgano o sistema y la frecuencia [muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$)]. Todas las reacciones adversas informadas en > 2 % de los pacientes se presentan en el Cuadro 1. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Cuadro 1: Reacciones adversas que se produjeron con Cerdelga en > 2 % de los pacientes en los estudios fundamentales (ENGAGE y ENCORE), en el estudio fase 2 (estudio 304) y en el estudio de soporte fase 3b (EDGE)

	Habitual
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza*, Mareo*
Trastornos cardiacos	Palpitaciones

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos gastrointestinales	Dispepsia, Dolor abdominal superior*, diarrea*, náuseas, estreñimiento, dolor abdominal*, enfermedad por reflujo gastroesofágico, distensión abdominal, gastritis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	Fatiga

*La incidencia de la reacción adversa fue igual o más alta con placebo que con Cerdelga en el estudio fundamental controlado con placebo ENGAGE.

Nuevas interacciones:

Posibles efectos de otros fármacos en Cerdelga

Cerdelga es metabolizado principalmente por CYP2D6 y, en menor medida, por CYP3A4. Cerdelga también es un sustrato del transportador de salida glucoproteína P (P-glycoprotein, P-gp).

Cerdelga está contraindicado en pacientes que son MI o MR de CYP2D6 y toman un inhibidor fuerte o moderado de CYP2D6 en forma concomitante con un inhibidor fuerte o moderado de CYP3A, y en pacientes que son ML de CYP2D6 y toman un inhibidor fuerte de CYP3A. El uso de Cerdelga en esas condiciones produce concentraciones plasmáticas sustancialmente elevadas de eliglustat.

Inhibidores de CYP2D6

En MI y MR:

Después de dosis de Cerdelga repetidas, de 84 mg, dos veces al día en pacientes que no son ML, la administración concomitante con paroxetina, un inhibidor fuerte de CYP2D6, provocó un aumento 7,3 y 8,9 veces superior en la $C_{máx}$ y el AUC_{0-12} de eliglustat, respectivamente. Debe considerarse una dosis de Cerdelga de 84 mg una vez al día cuando se usa un inhibidor fuerte de CYP2D6 (p. ej., fluoxetina, quinidina) en forma concomitante en MI y MR.

Con dosis de Cerdelga de 84 mg dos veces al día en pacientes que no son ML, se prevé que el uso concomitante de inhibidores moderados de CYP2D6 (p. ej., duloxetina, terbinafina) aumentará la exposición a eliglustat hasta 4 veces aproximadamente. Se debe proceder con cautela con los inhibidores moderados de CYP2D6 en MI y MR.

En MR con deterioro leve de la función hepática: Consulte la sección Posología y administración

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En MR con deterioro moderado o severo de la función hepática: Consulte la sección Contraindicaciones

Inhibidores de CYP3A

En MI y MR:

Luego de dosis de Cerdelga repetidas, de 84 mg, dos veces al día en pacientes que no son ML, la administración concomitante con ketoconazol, un inhibidor fuerte de CYP3A y P-gp, provocó aumentos de 3,8 y 4,3 veces la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{0-12} de eliglustat, respectivamente; se esperarían efectos similares con otros inhibidores fuertes de CYP3A (p. ej., claritromicina, itraconazol). Se prevé que los inhibidores moderados de CYP3A (p. ej., eritromicina, fluconazol) aumentarían hasta 3 veces aproximadamente la exposición a eliglustat. Se debe proceder con cautela con los inhibidores fuertes y moderados de CYP3A en MI y MR.

En MR con deterioro leve de la función hepática: Consulte la sección Posología y administración

En MR con deterioro moderado o severo de la función hepática: Consulte la sección Contraindicaciones

En ML:

Con una dosis de Cerdelga de 84 mg una vez al día en ML, se prevé que el uso concomitante de inhibidores fuertes de CYP3A aumentará la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{0-24} de eliglustat 4,3 y 6,2 veces, respectivamente. El uso de un inhibidor fuerte de CYP3A con Cerdelga está contraindicado en ML.

Con una dosis de Cerdelga de 84 mg una vez al día en ML, se prevé que el uso concomitante de inhibidores moderados de CYP3A aumentará la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{0-24} de eliglustat 2,4 y 3,0 veces, respectivamente. No se recomienda el uso de un inhibidor moderado de CYP3A con Cerdelga en ML.

Se debe proceder con cautela con los inhibidores débiles de CYP3A (p. ej., amlopidina, cilostazol, fluvoxamina, goldenseal, isoniazid, ranitidina, ranolazina) en ML.

Inhibidores de CYP2D6 utilizados simultáneamente con inhibidores de CYP3A

En MI y MR:

Con una dosis de eliglustat de 84 mg dos veces al día en pacientes que no son ML, se prevé que el uso concomitante de inhibidores fuertes o moderados de CYP2D6 e inhibidores fuertes o moderados de CYP3A aumentará la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{0-12} hasta 17 y 25 veces,



respectivamente. El uso de un inhibidor fuerte o moderado de CYP2D6 en forma concomitante con un inhibidor fuerte o moderado de CYP3A está contraindicado en MI y MR.

En todos los pacientes:

Los productos con toronja (pomelo) contienen uno o más componentes que inhiben CYP3A y pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de eliglustat. Debe evitarse el consumo de toronja (pomelo) o su jugo.

Inductores fuertes de CYP3A

La administración concomitante de dosis repetidas de rifampicina (un inductor fuerte de CYP3A, así como del transportador de salida P-gp) y Cerdelga provocó una disminución de aproximadamente el 85 % en la exposición a eliglustat en pacientes que no son ML y una disminución de aproximadamente el 95 % en ML. No se recomienda la administración concomitante de Cerdelga con inductores fuertes de CYP3A (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína y hierba de San Juan) en ML, MI y MR.

Posibles efectos de Cerdelga en otros fármacos

Cerdelga es un inhibidor de P-gp y CYP2D6 *in vitro*.

Sustratos de P-gp

La administración concomitante con digoxina, un sustrato de P-gp, derivó en aumentos de 1,7 y 1,5 veces de la $C_{máx}$ y el $AUC_{últ}$ de digoxina, respectivamente. Pueden requerirse dosis más bajas de fármacos que son sustratos de P-gp (p. ej., colchicina, dabigatrán etexilato, digoxina).

Sustratos de CYP2D6

La administración concomitante con metoprolol, un sustrato de CYP2D6, derivó en aumentos de 1,5 y 2,1 veces de la $C_{máx}$ y el AUC de metoprolol, respectivamente. Es posible que se requieran dosis más bajas de fármacos que sean sustratos de CYP2D6. Estos incluyen determinados antidepresivos (antidepresivos tricíclicos, p. ej., nortriptilina, amitriptilina e imipramina) y fenotiazinas.

Interacción entre el fármaco y los alimentos

Cerdelga puede administrarse con o sin alimentos. Debe evitarse el consumo de toronja (pomelo) o su jugo.



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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de Precauciones y advertencias**
- **Modificación de eventos adversos**
- **Modificación de interacciones**
- **Información para el prescriptor e inserto según versiones CCDS v6 de Abr.2017, CCDS v7 de Jun.2017 y CCDS v8 de Ago.2017, Revisión Abril 2019**

Nueva dosificación:

POSOLOGIA Y ADMINISTRACIÓN

General

La terapia con Cerdelga debe ser iniciada y supervisada por un médico que tenga conocimiento del manejo de la enfermedad de Gaucher.

La dosis recomendada es de 84 mg de eliglustat dos veces al día en MI y MR de CYP2D6. La dosis recomendada es de 84 mg de eliglustat una vez al día en ML de CYP2D6.

Cerdelga debe tomarse por vía oral, con o sin alimentos. Las cápsulas se deben tragar enteras, preferentemente con agua, y no se deben triturar, disolver ni abrir. Si se omite una dosis de Cerdelga, debe tomarse la dosis recetada en el siguiente horario estipulado y no debe duplicarse la próxima dosis.

Uso en poblaciones especiales

Uso geriátrico

En los ensayos clínicos, se inscribió a un número limitado de pacientes mayores de 65 años de edad. No se hallaron diferencias significativas en los perfiles de eficacia y seguridad de los pacientes mayores y los más jóvenes.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Cerdelga en pacientes pediátricos menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Uso en pacientes con deterioro de la función hepática

Cerdelga está contraindicado en pacientes MI o ML de CYP2D6 con algún grado de deterioro de la función hepática y en MR con deterioro de la función hepática moderada (Child Pugh Clase B) o severa (Child-Pugh Clase C). (Consulte las Secciones *Interacciones y farmacocinética*).

En MR de CYP2D6 con deterioro leve de la función hepática (Child-Pugh Clase A), no se requiere de ajuste de dosis y la dosis recomendada es 84mg dos veces al día (Consulte la Sección *Farmacocinética*).

Cerdelga está contraindicado en MR de CYP2D6 con deterioro leve de la función hepática que toman un inhibidor fuerte o moderado de CYP2D6. En pacientes MR de CYP2D6 con deterioro leve de la función hepática que toman un inhibidor débil de CYP2D6 o un inhibidor fuerte, moderado o débil de CYP3A, debe considerarse una dosis de 84mg una vez al día.

Uso en pacientes con deterioro de la función renal

En MR de CYP2D6 con deterioro leve, moderado o severo de la función renal no se requiere ajuste de dosis y la dosis recomendada de eliglustat es 84mg dos veces al día

Cerdelga no es recomendado en pacientes MR de CYP2D6 con ESRD

Cerdelga no es recomendado en pacientes MI o ML con deterioro leve, moderado o severo de la función renal o ESRD

Uso en metabolizadores ultrarrápidos (MUR) e indeterminados

Cerdelga 84 mg no debe utilizarse en pacientes que sean MUR o indeterminados de CYP2D6. Los pacientes que sean MUR podrían no lograr concentraciones adecuadas para obtener un efecto terapéutico. No pueden realizarse recomendaciones de dosis para MUR.

Uso en metabolizadores lentos (ML)

No se ha estudiado la administración de dosis de Cerdelga 84 mg una vez al día en ML; sin embargo, las exposiciones sistémicas previstas en estos pacientes se encuentran dentro del rango de las observadas en estudios clínicos.

Nuevas contraindicaciones

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cerdelga está contraindicado en pacientes que son MI o MR de CYP2D6 y toman un inhibidor fuerte o moderado de CYP2D6 en forma concomitante con un inhibidor fuerte o moderado de CYP3A, y en pacientes que son ML de CYP2D6 y toman un inhibidor fuerte de CYP3A. El uso de Cerdelga en esas condiciones produce concentraciones plasmáticas sustancialmente elevadas de eliglustat

Se dispone de datos limitados o nulos para MI o ML con algún grado de deterioro de la función hepática; el uso de Cerdelga en estos pacientes está contraindicado debido a que es la vía metabólica de eliminación predominante.

Debido al incremento significativo de las concentraciones plasmáticas, Cerdelga está contraindicado en MR de CYP2D6 con un deterioro moderado o severo de la función hepática y en MR con un deterioro leve de la función hepática que toma un inhibidor fuerte o moderado de CYP2D6

Nuevas advertencias y precauciones

Interacciones farmacológicas

Cerdelga está contraindicado en pacientes que son MI o MR de CYP2D6 y toman un inhibidor fuerte (p. ej., paroxetina, fluoxetina, quinidina) o moderado (p. ej., duloxetina, terbinafina) de CYP2D6 en forma concomitante con un inhibidor fuerte (p. ej., claritromicina, itraconazol) o moderado (p. ej., eritromicina, fluconazol) de CYP3A, y en pacientes que son ML de CYP2D6 y toman un inhibidor fuerte de CYP3A. En esas condiciones se ven afectadas las dos vías metabólicas principales para el metabolismo de eliglustat y se prevén concentraciones plasmáticas sustancialmente elevadas de eliglustat. Aunque no se vieron aumentos significativos en el intervalo QT/QTc en un estudio exhaustivo (Thorough QT, TQT) en voluntarios sanos, de acuerdo con el modelado de farmacocinética/farmacodinámica (pharmacokinetics/pharmacodynamics, PK/PD), se prevé que las concentraciones plasmáticas de eliglustat 11 veces superiores a la C_{máx} humana prevista causarán aumentos leves de los intervalos PR, QRS y QTc.

Para obtener información sobre el uso de Cerdelga con un inhibidor fuerte o moderado de CYP2D6 o CYP3A, consulte la Sección *Interacciones*.

El uso de Cerdelga con inductores fuertes de CYP3A (p. ej., rifampicina, cabamazepina, fenobarbital, fenitoína y hierba de San Juan) disminuye sustancialmente la exposición a eliglustat, lo cual puede reducir la eficacia terapéutica de Cerdelga; por lo tanto, no se recomienda la administración concomitante

Pacientes con afecciones cardíacas preexistentes

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante los ensayos clínicos no se estudió el uso de Cerdelga en pacientes con afecciones cardíacas preexistentes. Dado que se prevé que Cerdelga cause aumentos leves de los intervalos en el ECG con concentraciones plasmáticas sustancialmente elevadas de eliglustat, debe evitarse el uso de Cerdelga en pacientes con enfermedad cardíaca (insuficiencia cardíaca congestiva, infarto agudo de miocardio reciente, bradicardia, bloqueo cardíaco, arritmia ventricular), síndrome de QT largo, y su uso en combinación con medicamentos antiarrítmicos de la clase IA (p. ej., quinidina, procainamida) y la clase III (p. ej., amiodarona, sotalol).

Pacientes con deterioro de la función hepática y renal

El uso concomitante de Cerdelga con inhibidores del CYP2D6 o CYP3A4 en pacientes MR de CYP2D6 con leve deterioro de la función hepática pueden resultar en una elevación de las concentraciones plasmáticas de eliglustat, la magnitud del efecto depende de la enzima inhibida y la potencia del inhibidor. En MR de CYP2D6 con leve deterioro de la función hepática que toman un inhibidor débil de CYP2D6 o un inhibidor fuerte, moderado o débil de CYP3A, una dosis de eliglustat de 84mg una vez al día debería ser considerado.

Se dispone de datos limitados o nulos en MR, MI o ML de CYP2D6 con enfermedad renal en etapa terminal (end-stage renal disease, ESRD) y en MI o ML de CYP2D6 con deterioro leve, moderado o severo de la función renal; el uso de Cerdelga en esos pacientes no es recomendado

Nuevos eventos adversos:

EVENTOS ADVERSOS

Resumen del perfil de seguridad

La mayoría de las reacciones adversas son leves y transitorias. La reacción adversa informada más habitualmente con Cerdelga es dispepsia, en aproximadamente el 6 % de los pacientes. Alrededor del 2 % de los pacientes que recibieron Cerdelga en los estudios clínicos interrumpieron el tratamiento en forma permanente debido a una reacción adversa.

Lista tabulada de reacciones adversas

El perfil general de reacciones adversas de Cerdelga se basa en la exposición al tratamiento de 1400 pacientes por año y los resultados combinados de los períodos de análisis primario y períodos de extensión de dos estudios fundamentales de fase 3 (ENGAGE y ENCORE), un estudio de 8 años de fase 2 (Estudio 304), y soportado en un estudio fase 3b (EDGE). En estos cuatro estudios, un total de 393 pacientes entre las edades de 16 y 75 años, recibieron eliglustat durante una mediana de 3,5 años de tratamiento (hasta 9,3 años).

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas se clasifican según la clase de órgano o sistema y la frecuencia [muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$)]. Todas las reacciones adversas informadas en $> 2\%$ de los pacientes se presentan en el Cuadro 1. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Cuadro 1: Reacciones adversas que se produjeron con Cerdelga en $> 2\%$ de los pacientes en los estudios fundamentales (ENGAGE y ENCORE), en el estudio fase 2 (estudio 304) y en el estudio de soporte fase 3b (EDGE)

	Habitual
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza*, Mareo*
Trastornos cardiacos	Palpitaciones
Trastornos gastrointestinales	Dispepsia, Dolor abdominal superior*, diarrea*, nauseas, estreñimiento, dolor abdominal*, enfermedad por reflujo gastroesofágico, distensión abdominal, gastritis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	Fatiga

*La incidencia de la reacción adversa fue igual o más alta con placebo que con Cerdelga en el estudio fundamental controlado con placebo ENGAGE.

Nuevas interacciones:

Posibles efectos de otros fármacos en Cerdelga

Cerdelga es metabolizado principalmente por CYP2D6 y, en menor medida, por CYP3A4. Cerdelga también es un sustrato del transportador de salida glucoproteína P (P-glycoprotein, P-gp).

Cerdelga está contraindicado en pacientes que son MI o MR de CYP2D6 y toman un inhibidor fuerte o moderado de CYP2D6 en forma concomitante con un inhibidor fuerte o moderado de CYP3A, y en pacientes que son ML de CYP2D6 y toman un inhibidor fuerte de CYP3A. El uso de Cerdelga en esas condiciones produce concentraciones plasmáticas sustancialmente elevadas de eliglustat.

Inhibidores de CYP2D6

En MI y MR:

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Después de dosis de Cerdelga repetidas, de 84 mg, dos veces al día en pacientes que no son ML, la administración concomitante con paroxetina, un inhibidor fuerte de CYP2D6, provocó un aumento 7,3 y 8,9 veces superior en la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{0-12} de eliglustat, respectivamente. Debe considerarse una dosis de Cerdelga de 84 mg una vez al día cuando se usa un inhibidor fuerte de CYP2D6 (p. ej., fluoxetina, quinidina) en forma concomitante en MI y MR.

Con dosis de Cerdelga de 84 mg dos veces al día en pacientes que no son ML, se prevé que el uso concomitante de inhibidores moderados de CYP2D6 (p. ej., duloxetina, terbinafina) aumentará la exposición a eliglustat hasta 4 veces aproximadamente. Se debe proceder con cautela con los inhibidores moderados de CYP2D6 en MI y MR.

En MR con deterioro leve de la función hepática: Consulte la sección Posología y administración

En MR con deterioro moderado o severo de la función hepática: Consulte la sección Contraindicaciones

Inhibidores de CYP3A

En MI y MR:

Luego de dosis de Cerdelga repetidas, de 84 mg, dos veces al día en pacientes que no son ML, la administración concomitante con ketoconazol, un inhibidor fuerte de CYP3A y P-gp, provocó aumentos de 3,8 y 4,3 veces la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{0-12} de eliglustat, respectivamente; se esperarían efectos similares con otros inhibidores fuertes de CYP3A (p. ej., claritromicina, itraconazol). Se prevé que los inhibidores moderados de CYP3A (p. ej., eritromicina, fluconazol) aumentarían hasta 3 veces aproximadamente la exposición a eliglustat. Se debe proceder con cautela con los inhibidores fuertes y moderados de CYP3A en MI y MR.

En MR con deterioro leve de la función hepática: Consulte la sección Posología y administración

En MR con deterioro moderado o severo de la función hepática: Consulte la sección Contraindicaciones

En ML:

Con una dosis de Cerdelga de 84 mg una vez al día en ML, se prevé que el uso concomitante de inhibidores fuertes de CYP3A aumentará la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{0-24} de eliglustat 4,3 y 6,2 veces, respectivamente. El uso de un inhibidor fuerte de CYP3A con Cerdelga está contraindicado en ML.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Con una dosis de Cerdelga de 84 mg una vez al día en ML, se prevé que el uso concomitante de inhibidores moderados de CYP3A aumentará la $C_{máx}$ y el AUC_{0-24} de eliglustat 2,4 y 3,0 veces, respectivamente. No se recomienda el uso de un inhibidor moderado de CYP3A con Cerdelga en ML.

Se debe proceder con cautela con los inhibidores débiles de CYP3A (p. ej., amlopidina, cilostazol, fluvoxamina, goldenseal, isoniazid, ranitidina, ranolazina) en ML.

Inhibidores de CYP2D6 utilizados simultáneamente con inhibidores de CYP3A

En MI y MR:

Con una dosis de eliglustat de 84 mg dos veces al día en pacientes que no son ML, se prevé que el uso concomitante de inhibidores fuertes o moderados de CYP2D6 e inhibidores fuertes o moderados de CYP3A aumentará la $C_{máx}$ y el AUC_{0-12} hasta 17 y 25 veces, respectivamente. El uso de un inhibidor fuerte o moderado de CYP2D6 en forma concomitante con un inhibidor fuerte o moderado de CYP3A está contraindicado en MI y MR.

En todos los pacientes:

Los productos con toronja (pomelo) contienen uno o más componentes que inhiben CYP3A y pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de eliglustat. Debe evitarse el consumo de toronja (pomelo) o su jugo.

Inductores fuertes de CYP3A

La administración concomitante de dosis repetidas de rifampicina (un inductor fuerte de CYP3A, así como del transportador de salida P-gp) y Cerdelga provocó una disminución de aproximadamente el 85 % en la exposición a eliglustat en pacientes que no son ML y una disminución de aproximadamente el 95 % en ML. No se recomienda la administración concomitante de Cerdelga con inductores fuertes de CYP3A (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína y hierba de San Juan) en ML, MI y MR.

Posibles efectos de Cerdelga en otros fármacos

Cerdelga es un inhibidor de P-gp y CYP2D6 *in vitro*.

Sustratos de P-gp

La administración concomitante con digoxina, un sustrato de P-gp, derivó en aumentos de 1,7 y 1,5 veces de la $C_{máx}$ y el $AUC_{últ}$ de digoxina, respectivamente. Pueden

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



requerirse dosis más bajas de fármacos que son sustratos de P-gp (p. ej., colchicina, dabigatrán etexilato, digoxina).

Sustratos de CYP2D6

La administración concomitante con metoprolol, un sustrato de CYP2D6, derivó en aumentos de 1,5 y 2,1 veces de la $C_{máx}$ y el AUC de metoprolol, respectivamente. Es posible que se requieran dosis más bajas de fármacos que sean sustratos de CYP2D6. Estos incluyen determinados antidepresivos (antidepresivos tricíclicos, p. ej., nortriptilina, amitriptilina e imipramina) y fenotiazinas.

Interacción entre el fármaco y los alimentos

Cerdelga puede administrarse con o sin alimentos. Debe evitarse el consumo de toronja (pomelo) o su jugo.

3.1.9.10. URBADAN 2,5MG / ML

Expediente : 20108538
Radicado : 20191122739
Fecha : 28/06/2019
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A

Composición: Cada 100 mL de suspensión oral contiene 0.25 g de Clobazam

Forma farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones:

Ansiolítico. Útil en el tratamiento de epilepsia con manifestaciones mioclónicas. Estados de ansiedad aguda y crónica que pueden cursar con los siguientes síntomas en particular: ansiedad, tensión, Inquietud, agitación, irritabilidad, trastornos del sueño por causas emocionales, trastornos psicovegetativos y psicósomáticos (por ejemplo, en el área cardiovascular o gastrointestinal) e inestabilidad emocional.

En pacientes con ansiedad asociada con depresión, el clobazam debe ser usado solamente en conjunto con el tratamiento concomitante adecuado. El uso de benzodiazepinas (como el clobazam) solas, puede precipitar la autolesión o el suicidio en estos pacientes.

Antes del tratamiento de los estados de ansiedad asociados con inestabilidad emocional, primero hay que determinar si el paciente sufre de un trastorno depresivo que requiere de un tratamiento adjunto o diferente.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes con esquizofrenia u otras enfermedades psicóticas, el uso de las benzodiazepinas se recomienda sólo para el tratamiento adjunto, es decir, no para el tratamiento primario.

En casos de trastornos psicósomáticos y psicovegetativos, debe investigarse la posibilidad de una causa orgánica.

Como terapia adjunta en pacientes con epilepsia quienes no se han estabilizado de forma adecuada con su monoterapia anticonvulsivante. Aprobado como tratamiento complementario (usado con otros medicamentos anticonvulsivos) en pacientes de 2 años o más con síndrome de lennox-gastaut (lgs por sus siglas en inglés), un tipo grave de epilepsia.

Contraindicaciones:

- En pacientes con hipersensibilidad al clobazam o a cualquiera de sus excipientes.
- En pacientes con cualquier antecedente de dependencia al alcohol o drogas (riesgo elevado de desarrollo de dependencia).
- En pacientes con miastenia gravis (riesgo de empeoramiento de la debilidad muscular).
- En pacientes con insuficiencia respiratoria severa (riesgo de deterioro).
- En pacientes con síndrome de apnea del sueño (riesgo de deterioro).
- En pacientes con compromiso severo de la función hepática (riesgo de precipitar una encefalopatía).
- Durante el primer trimestre del embarazo.
- En las mujeres que amamantan.

Las benzodiazepinas no deben administrarse a los niños sin una valoración cuidadosa de la necesidad de su uso. El clobazam no debe usarse en niños entre los seis meses y los tres años de edad, salvo casos excepcionales de tratamiento anticonvulsivante en los que haya una indicación perentoria.

Se recomienda que los pacientes se abstengan de consumir alcohol durante el tratamiento con clobazam (riesgo de sedación y otros efectos adversos).

Precauciones y advertencias:

Advertencias: adminístrese con precaución en pacientes con glaucoma.

Alcohol: se recomienda que los pacientes se abstengan de consumir alcohol durante el tratamiento con clobazam (riesgo de sedación y otros efectos adversos).

Amnesia: puede producirse amnesia anterógrada incluso cuando se usan las benzodiazepinas en el rango normal de dosificación, pero en especial en los niveles de dosis más altas.

Acta No. 24 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:

- Modificación de dosificación
- Modificación de advertencias y precauciones
- Modificación de Reacciones Adversas
- Modificación de interacciones
- Información para Prescribir Versión IP-INS_Urbadan_Osus_2.5mg_CCDS_v7_CO
- Folleto Versión F_Urbadan_Osus_2.5mg_CCDS_v7_CO

Nueva dosificación:

Dosis y frecuencia de administración:

General

La dosis por lo general se basa en las siguientes directrices:

La dosificación y la duración del tratamiento deben ajustarse a la indicación, la gravedad de la afección y la respuesta clínica individual. Hay que prestar atención especial a la posibilidad de interferencia con el estado de alerta y el tiempo de reacción. El principio fundamental es mantener la dosis tan baja como sea posible.

Tratamiento de los estados de ansiedad

Adultos y adolescentes mayores de quince años: La dosis inicial por lo general es de 20 mg de clobazam al día. Si es necesario, esta dosis puede aumentarse. Generalmente se recomienda no exceder de una dosis diaria de 30 mg.

Poblaciones especiales

Pediatría

Niños de tres a quince años: el aumento de la respuesta y de la susceptibilidad a los eventos adversos pueden estar presentes en los niños y requerir dosis iniciales bajas con incrementos graduales bajo observación estrecha. Con frecuencia una dosis de 5 a 10 mg diarios de clobazam es suficiente. Las benzodiazepinas no deben ser administradas a niños sin antes realizar un análisis cuidadoso de la necesidad de uso.

Una dosis diaria de Clobazam mayor a 5mg, deber ser administrada en dosis divididas dos veces por día; una dosis diaria de 5mg puede ser administrada como dosis única.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Administrar la dosis según el peso corporal del paciente, individualizar la dosificación según el peso, basado en la eficacia clínica y la tolerabilidad.

Cada dosis en la tabla No. 1 (P. ej. 5 a 20mg en el grupo de peso ≤ 30 kg) ha demostrado ser eficaz, aunque la eficacia aumenta con el aumento de la dosis.

No proceder con el aumento de la dosis más rápidamente que las dosis semanales, porque las concentraciones séricas de Clobazam y su metabolito activo requieren 5 y 9 días respectivamente para alcanzar el estado estacionario.

Tabla No. 1: Dosificación diaria total recomendada por grupo de peso

	≤ 30 kg de peso corporal	> 30 Kg de peso corporal
Dosis inicial	5 mg	10 mg
Dosis – día 7	10 mg	20 mg
Dosis – día 14	20 mg	40 mg

Ajustes secundarios de la dosis: después de la mejoría de los síntomas puede reducirse la dosis.

Horario de dosificación: Si la dosis va a repartirse durante el día, se recomienda que la porción más grande se tome por la noche.

Duración del tratamiento: La duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. El paciente debe ser valorado después de un periodo no mayor de cuatro semanas y con regularidad en lo sucesivo con el objeto de evaluar la necesidad de continuar el tratamiento, en especial cuando está asintomático. En general, la duración global del tratamiento (es decir, incluyendo el periodo de reducción gradual) no debe exceder de ocho a doce semanas. En ciertos casos, puede necesitarse la extensión más allá del periodo máximo de tratamiento; el tratamiento no deberá extenderse sin una nueva valoración del estado del paciente usando experiencia especializada. Hay una fuerte recomendación de evitar los periodos prolongados de tratamiento ininterrumpido, porque pueden conducir a dependencia.

Suspensión del tratamiento: Se recomienda altamente no suspender de forma abrupta el clobazam después de un tratamiento prolongado sino más bien hacer una disminución gradual de la dosis bajo supervisión médica; de otra forma, pueden producirse síntomas de abstinencia.

Tratamiento de la epilepsia en combinación con uno o más anticonvulsivantes

Adultos y adolescentes mayores de quince años: Se recomienda comenzar la administración a dosis bajas (5 a 15 mg diarios), si es necesario, aumentando la dosis gradualmente hasta una máxima diaria de 80 mg.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Niños de tres a quince años: se recomienda comenzar el tratamiento a dosis de 5 mg diarios. Por lo general es suficiente una dosis diaria de mantenimiento de 0,3 a 1,0 mg/kg peso corporal. En niños puede presentarse un aumento de la susceptibilidad a los efectos adversos del medicamento y por lo tanto requieren incrementos graduales de la dosis bajo observación y seguimiento estricto. Las benzodiazepinas no deben ser administradas a niños sin antes realizar un análisis cuidadoso de la necesidad de su uso.

Duración del tratamiento: el paciente debe valorarse después de un periodo no mayor de cuatro semanas y regularmente en lo sucesivo con el objeto de evaluar la necesidad de continuar con el tratamiento.

Suspensión del tratamiento: al final del tratamiento – incluir los casos en los cuales la respuesta a la terapia ha sido deficiente – se recomienda altamente no suspender de forma súbita el clobazam sino reducir la dosis gradualmente; de otra forma, pueden producirse un aumento de la susceptibilidad a las convulsiones así como otros síntomas de abstinencia.

Pacientes con alteraciones renales o hepáticas: pueden presentarse aumento de la respuesta y aumento de la susceptibilidad a los efectos adversos en estos pacientes y se requieren dosis iniciales más bajas e incrementos graduales de la dosis bajo observación estrecha.

Administración

La suspensión oral de Clobazam, puede ser administrado con o sin alimentos.

Nuevas advertencias:

Adminístrese con precaución en pacientes con glaucoma.

Alcohol: Se recomienda que los pacientes se abstengan de consumir alcohol durante el tratamiento con clobazam (riesgo de sedación y otros efectos adversos).

Riesgos derivados del uso concomitante de opioides y benzodiazepinas:

El uso concomitante de opioides y benzodiazepinas, incluyendo clobazam, puede resultar en sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de opioides y benzodiazepinas se reserva para uso en pacientes para quienes las opciones de tratamiento alternativo son inadecuadas.

Si se toma la decisión de prescribir clobazam concomitantemente con opiáceos, debe prescribir la dosis mínima efectiva y duración mínima de uso concomitante, y seguimiento estrecho a los pacientes, para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Amnesia: Puede producirse amnesia anterógrada incluso cuando se usan las benzodiazepinas en el rango normal de dosificación, pero en especial en los niveles de dosis más altas.

Dependencia: Al suspender las benzodiazepinas, sobre todo si se hace de forma abrupta, puede producirse un fenómeno de rebote o un síndrome de abstinencia:

El fenómeno de rebote se caracteriza por una recurrencia exacerbada de los síntomas originales que condujeron al tratamiento con clobazam (por ejemplo, ansiedad, convulsiones). Esto puede ir acompañado de otras reacciones que incluyen cambios anímicos, ansiedad o trastornos del sueño e inquietud.

Una vez que se ha desarrollado la dependencia física, la interrupción brusca del tratamiento con clobazam puede conducir a síntomas de abstinencia. Estos pueden incluir cefaleas, trastornos del sueño, aumento de la actividad onírica, ansiedad extrema, tensión, inquietud, confusión y excitabilidad, pérdida del contacto con la realidad, despersonalización, alucinaciones y psicosis sintomáticas (por ejemplo, delirio de abstinencia), adormecimientos y hormigueos en las extremidades inferiores, dolores musculares, temblores, sudoración, náuseas, vómito, hiperacusia, hipersensibilidad a la luz, al ruido y al contacto físico, así como crisis convulsivas epileptiformes.

También puede producirse un síndrome de abstinencia cuando se cambia de forma abrupta una benzodiazepina de larga duración (por ejemplo, el clobazam) por otra de corta duración.

En pacientes con historia de dependencia a drogas o alcohol puede incrementarse el riesgo de desarrollar dependencia con clobazam como con otras benzodiazepinas.

Embarazo: La información del uso de clobazam, en mujeres embarazadas es limitada. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de clobazam durante el embarazo. Debe ser usado durante el embarazo, únicamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial del feto.

Autolesión y suicidio: En pacientes con depresión o ansiedad asociada con depresión, el clobazam debe ser usado solamente en conjunto con el tratamiento concomitante adecuado. El uso de benzodiazepinas (como el clobazam) solas, puede precipitar la autolesión o el suicidio en estos pacientes.

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

La suspensión contiene parabenos que pueden causar reacciones alérgicas posiblemente tardías.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas precauciones o advertencias:

Reacciones serias en la piel: Reacciones serias en la piel, incluyendo el Síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), han sido reportados con clobazam en niños y adultos durante la experiencia de posmercado. La mayoría de los casos reportados involucran el uso concomitante de otros medicamentos, incluyendo medicamentos antiepilépticos, los cuales están asociados con reacciones serias de la piel.

(SSJ) y (NET), pueden ser asociados con desenlaces fatales. Los pacientes deberían ser monitoreados muy de cerca por signos o síntomas de (SSJ) y (NET), especialmente durante las primeras ocho semanas de tratamiento. La administración de clobazam debe ser suspendido inmediatamente cuando se sospecha (SSJ) y (NET). Si los signos y síntomas sugieren (SSJ) y (NET), el uso de este medicamento debe suspenderse y se debe considerar una terapia alternativa.

Depresión respiratoria: El clobazam puede producir depresión respiratoria, en especial cuando se administra a dosis altas. En consecuencia, en los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica o aguda, debe monitorizarse la función respiratoria y puede hacerse necesario reducir la dosis. Clobazam está contraindicado en pacientes con insuficiencia respiratoria severa.

Debilidad muscular: El clobazam puede causar debilidad muscular. Por tanto, en pacientes con debilidad muscular preexistente o ataxia cerebelosa o espinal, se requiere de observación cuidadosa y puede necesitarse una reducción de la dosis. Clobazam está contraindicado en pacientes con miastenia gravis.

Deterioro renal y hepático: En pacientes con compromiso de las funciones hepática o renal, la respuesta al clobazam y la susceptibilidad a los efectos adversos está incrementada y puede necesitarse una reducción de la dosis. En el tratamiento a largo plazo deberán vigilarse con regularidad las funciones renal y hepática.

Pacientes ancianos: En pacientes ancianos, dado el aumento de la sensibilidad a los efectos adversos como mareo, sedación y debilidad muscular, existe un incremento del riesgo de caídas que puede resultar en lesiones severas. Se recomienda reducir la dosis en esta población.

Tolerancia en epilepsia: En el tratamiento de la epilepsia con benzodiazepinas, incluido el clobazam, debe tenerse en mente la posibilidad de una disminución de la eficacia del anticonvulsivante (desarrollo de tolerancia) en el curso del tratamiento.

Metabolizadores pobres por la CYP2C19: En pacientes que son pobres metabolizadores por la CYP2C19, los niveles séricos del metabolito activo N-desmetilclobazam pueden elevarse

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



comparados con los metabolizadores extensos. El reajuste de la dosis puede ser necesario para los individuos.

Suicidio

En estudios epidemiológicos se observa el incremento de la incidencia de suicidio e intento suicida en pacientes con o sin depresión, tratados con otras benzodiazepinas e hipnóticos. En estos estudios, los datos disponibles para clobazam son muy limitados. En la vigilancia tras la comercialización se han reportado casos de comportamiento suicida. Estos estudios presentaron factores de confusión.

Conducción de vehículos y realización de otras tareas peligrosas

Algunos efectos adversos (por ejemplo, sedación, debilidad muscular) pueden comprometer la capacidad de concentración y reacción y, por tanto, constituye un riesgo en situaciones en que estas capacidades revisten especial importancia (por ejemplo, operación de vehículos o maquinarias).

Nuevas Reacciones Adversas:

Desordenes del Metabolismo y Nutrición:

Común: disminución del apetito.

Desordenes Psiquiátricos:

Común: irritabilidad, agresión, inquietud, depresión (una depresión pre-existente puede desenmascararse), tolerancia al medicamento (especialmente durante un uso prolongado), agitación.

Poco común: comportamiento anormal, estado de confusión, ansiedad, delirio, pesadillas, pérdida de la libido (particularmente con altas dosis o en tratamiento prolongado y es reversible).

No conocido: dependencia (especialmente durante uso prolongado), insomnio inicial, ira, alucinaciones, desorden psicótico, mala calidad del sueño, ideas suicidas.

Desordenes del Sistema Nervioso:

Muy común: somnolencia, especialmente al iniciar el tratamiento y cuando se usan altas dosis.

Común: sedación, mareo, disturbios en la atención, habla lenta/disartria/desordenes en el habla (particularmente con dosis altas o en tratamiento prolongado, y son reversibles), dolor de cabeza, temblor, ataxia.

Poco común: carencia emocional, amnesia (puede estar asociada con comportamiento anormal), problema de memoria, amnesia anterógrada (en el rango de dosis normal, pero especialmente a niveles de dosis altas).

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No conocido: trastornos cognitivos, estado de conciencia alterado (particularmente en pacientes ancianos, puede ser combinado con trastornos respiratorios), nistagmus, (particularmente con altas dosis o en tratamiento prolongado), disturbios en la marcha (particularmente con altas dosis o en tratamiento prolongado y es reversible).

Desordenes Visuales:

Poco común: diplopía (particularmente con altas dosis o en tratamiento prolongado y es reversible).

Desordenes Mediastinales, Respiratorios y Torácicos:

No conocido: depresión respiratoria, falla respiratoria (particularmente en pacientes con función respiratoria comprometida pre-existente ej. en pacientes con asma bronquial o daño cerebral).

Desordenes Gastrointestinales:

Común: boca seca, náusea, constipación.

Desordenes de piel y subcutáneos:

Poco común: rash

No conocido: urticaria, Síndrome de Steven-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (incluyendo algunos casos con desenlace fatal).

Desordenes del Tejido conectivo y músculo-esquelético:

No conocido: espasmos musculares, debilidad muscular.

Desordenes Generales y Condiciones del sitio de administración:

Muy común: fatiga, especialmente al inicio del tratamiento y cuando se emplean altas dosis.

No conocido: lenta respuesta al estímulo, hipotermia.

Investigaciones:

Poco común: aumento de peso (particularmente con altas dosis o en tratamiento prolongado).

Lesiones por envenenamiento y complicaciones del Procedimiento:

Poco común: caídas

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas interacciones:

Alcohol: El consumo concomitante de alcohol puede aumentar la biodisponibilidad del clobazam en un 50% y, por tanto, conducir a un incremento de los efectos del clobazam.

Medicamentos depresores del sistema nervioso central: En especial cuando se administra el clobazam en dosis altas, es de esperar un efecto de potenciación mutua cuando se consumen otros fármacos depresores del sistema nervioso central (como antipsicóticos, ansiolíticos, ciertos agentes antidepresivos, anticonvulsivantes, antihistamínicos sedativos, anestésicos, hipnóticos o analgésicos narcóticos y otros sedantes) al mismo tiempo. Es preciso tener precaución especial cuando se administra clobazam en casos de intoxicación con estas sustancias o con litio.

Opioides: El uso concomitante de benzodiazepinas, incluyendo clobazam, y opioides aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte por efecto aditivo depresor del SNC. Limite la dosificación y duración del uso concomitante de benzodiazepinas y opioides

Anticonvulsivantes: Si se administra el clobazam de forma simultánea con los anticonvulsivantes para el tratamiento de la epilepsia, la dosis debe ajustarse bajo estrecha supervisión médica (monitorización del EEG), porque puede haber interacciones con la medicación anticonvulsivante básica del paciente.

En pacientes que reciben tratamiento concomitante con ácido valproico puede haber una elevación de leve a moderada de la concentración plasmática de este agente. Los niveles plasmáticos de fenitoína pueden elevarse si los pacientes reciben tratamiento concomitante con clobazam. Siempre que sea posible, se recomienda monitorizar los niveles sanguíneos de ácido valproico o fenitoína cuando se administran concomitantemente.

La carbamazepina y la fenitoína pueden causar un incremento en la conversión metabólica del clobazam al metabolito activo N-desmetilclobazam.

Estiripentol aumenta los niveles séricos de clobazam y su metabolito activo N-desmetilclobazam a través de la inhibición de las isoenzimas CYP3A y CYP2C19. Se recomienda controlar los niveles séricos, antes de la iniciación de estiripentol y una vez se haya alcanzado su estado estable (2 semanas aproximadamente).

Analgésicos narcóticos: Si se usa el clobazam de forma concomitante con analgésicos narcóticos, puede aumentar el efecto euforizante; esto puede conducir a un aumento de la dependencia psicológica.

Relajantes musculares: Los efectos de los relajantes musculares y del óxido nítrico pueden aumentarse

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inhibidores del CYP2C19: Los inhibidores potentes y moderados del CYP2C19 pueden resultar en un incremento de la exposición a N-desmetilclobazam (N-CLB), el metabolito activo de clobazam. Puede ser necesario ajustar la dosis de clobazam cuando se coadministre con inhibidores potentes (p.ej.; fluconazol, fluvoxamina, ticlopidina) o moderados (p.ej.: omeprazol) del CYP2C19.

Sustratos del CYP2D6: Clobazam es inhibidor débil del CYP2D6. Puede requerirse un ajuste de la dosis para los medicamentos metabolizados por el CYP2D6.

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de advertencias y precauciones**
- **Modificación de Reacciones Adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Información para Prescribir Versión IP-INS_Urbadan_Osus_2.5mg_CCDS_v7_CO**
- **Folleto Versión F_Urbadan_Osus_2.5mg_CCDS_v7_CO**

Nueva dosificación:

Dosis y frecuencia de administración:

General

La dosis por lo general se basa en las siguientes directrices:

La dosificación y la duración del tratamiento deben ajustarse a la indicación, la gravedad de la afección y la respuesta clínica individual. Hay que prestar atención especial a la posibilidad de interferencia con el estado de alerta y el tiempo de reacción. El principio fundamental es mantener la dosis tan baja como sea posible.

Tratamiento de los estados de ansiedad

Adultos y adolescentes mayores de quince años: La dosis inicial por lo general es de 20 mg de clobazam al día. Si es necesario, esta dosis puede aumentarse. Generalmente se recomienda no exceder de una dosis diaria de 30 mg.

Poblaciones especiales

Pediatría

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Niños de tres a quince años: el aumento de la respuesta y de la susceptibilidad a los eventos adversos pueden estar presentes en los niños y requerir dosis iniciales bajas con incrementos graduales bajo observación estrecha. Con frecuencia una dosis de 5 a 10 mg diarios de clobazam es suficiente. Las benzodiacepinas no deben ser administradas a niños sin antes realizar un análisis cuidadoso de la necesidad de uso.

Una dosis diaria de Clobazam mayor a 5mg, deber ser administrada en dosis divididas dos veces por día; una dosis diaria de 5mg puede ser administrada como dosis única.

Administrar la dosis según el peso corporal del paciente, individualizar la dosificación según el peso, basado en la eficacia clínica y la tolerabilidad.

Cada dosis en la tabla No. 1 (P. ej. 5 a 20mg en el grupo de peso ≤ 30 kg) ha demostrado ser eficaz, aunque la eficacia aumenta con el aumento de la dosis.

No proceder con el aumento de la dosis más rápidamente que las dosis semanales, porque las concentraciones séricas de Clobazam y su metabolito activo requieren 5 y 9 días respectivamente para alcanzar el estado estacionario.

	≤ 30 kg de peso corporal	> 30 Kg de peso corporal
Dosis inicial	5 mg	10 mg
Dosis – día 7	10 mg	20 mg
Dosis – día 14	20 mg	40 mg

Ajustes secundarios de la dosis: después de la mejoría de los síntomas puede reducirse la dosis.

Horario de dosificación: Si la dosis va a repartirse durante el día, se recomienda que la porción más grande se tome por la noche.

Duración del tratamiento: La duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. El paciente debe ser valorado después de un periodo no mayor de cuatro semanas y con regularidad en lo sucesivo con el objeto de evaluar la necesidad de continuar el tratamiento, en especial cuando está asintomático. En general, la duración global del tratamiento (es decir, incluyendo el periodo de reducción gradual) no debe exceder de ocho a doce semanas. En ciertos casos, puede necesitarse la extensión más allá del periodo máximo de tratamiento; el tratamiento no deberá extenderse sin una nueva valoración del estado del paciente usando experiencia especializada. Hay una fuerte recomendación de evitar los periodos prolongados de tratamiento ininterrumpido, porque pueden conducir a dependencia.



Suspensión del tratamiento: Se recomienda altamente no suspender de forma abrupta el clobazam después de un tratamiento prolongado sino más bien hacer una disminución gradual de la dosis bajo supervisión médica; de otra forma, pueden producirse síntomas de abstinencia.

Tratamiento de la epilepsia en combinación con uno o más anticonvulsivantes

Adultos y adolescentes mayores de quince años: Se recomienda comenzar la administración a dosis bajas (5 a 15 mg diarios), si es necesario, aumentando la dosis gradualmente hasta una máxima diaria de 80 mg.

Niños de tres a quince años: se recomienda comenzar el tratamiento a dosis de 5 mg diarios. Por lo general es suficiente una dosis diaria de mantenimiento de 0,3 a 1,0 mg/kg peso corporal. En niños puede presentarse un aumento de la susceptibilidad a los efectos adversos del medicamento y por lo tanto requieren incrementos graduales de la dosis bajo observación y seguimiento estricto. Las benzodiazepinas no deben ser administradas a niños sin antes realizar un análisis cuidadoso de la necesidad de su uso.

Duración del tratamiento: el paciente debe valorarse después de un periodo no mayor de cuatro semanas y regularmente en lo sucesivo con el objeto de evaluar la necesidad de continuar con el tratamiento.

Suspensión del tratamiento: al final del tratamiento – incluir los casos en los cuales la respuesta a la terapia ha sido deficiente – se recomienda altamente no suspender de forma súbita el clobazam sino reducir la dosis gradualmente; de otra forma, pueden producirse un aumento de la susceptibilidad a las convulsiones así como otros síntomas de abstinencia.

Pacientes con alteraciones renales o hepáticas: pueden presentarse aumento de la respuesta y aumento de la susceptibilidad a los efectos adversos en estos pacientes y se requieren dosis iniciales más bajas e incrementos graduales de la dosis bajo observación estrecha.

Administración

La suspensión oral de Clobazam, puede ser administrado con o sin alimentos.

Nuevas advertencias:

Adminístrese con precaución en pacientes con glaucoma.



Alcohol: Se recomienda que los pacientes se abstengan de consumir alcohol durante el tratamiento con clobazam (riesgo de sedación y otros efectos adversos).

Riesgos derivados del uso concomitante de opioides y benzodiazepinas:

El uso concomitante de opioides y benzodiazepinas, incluyendo clobazam, puede resultar en sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de opioides y benzodiazepinas se reserva para uso en pacientes para quienes las opciones de tratamiento alternativo son inadecuadas.

Si se toma la decisión de prescribir clobazam concomitantemente con opiáceos, debe prescribir la dosis mínima efectiva y duración mínima de uso concomitante, y seguimiento estrecho a los pacientes, para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación.

Amnesia: Puede producirse amnesia anterógrada incluso cuando se usan las benzodiazepinas en el rango normal de dosificación, pero en especial en los niveles de dosis más altas.

Dependencia: Al suspender las benzodiazepinas, sobre todo si se hace de forma abrupta, puede producirse un fenómeno de rebote o un síndrome de abstinencia:

El fenómeno de rebote se caracteriza por una recurrencia exacerbada de los síntomas originales que condujeron al tratamiento con clobazam (por ejemplo, ansiedad, convulsiones). Esto puede ir acompañado de otras reacciones que incluyen cambios anímicos, ansiedad o trastornos del sueño e inquietud.

Una vez que se ha desarrollado la dependencia física, la interrupción brusca del tratamiento con clobazam puede conducir a síntomas de abstinencia. Estos pueden incluir cefaleas, trastornos del sueño, aumento de la actividad onírica, ansiedad extrema, tensión, inquietud, confusión y excitabilidad, pérdida del contacto con la realidad, despersonalización, alucinaciones y psicosis sintomáticas (por ejemplo, delirio de abstinencia), adormecimientos y hormigueos en las extremidades inferiores, dolores musculares, temblores, sudoración, náuseas, vómito, hiperacusia, hipersensibilidad a la luz, al ruido y al contacto físico, así como crisis convulsivas epileptiformes.

También puede producirse un síndrome de abstinencia cuando se cambia de forma abrupta una benzodiazepina de larga duración (por ejemplo, el clobazam) por otra de corta duración.

En pacientes con historia de dependencia a drogas o alcohol puede incrementarse el riesgo de desarrollar dependencia con clobazam como con otras benzodiazepinas.



Embarazo: La información del uso de clobazam, en mujeres embarazadas es limitada. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de clobazam durante el embarazo. Debe ser usado durante el embarazo, únicamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial del feto.

Autolesión y suicidio: En pacientes con depresión o ansiedad asociada con depresión, el clobazam debe ser usado solamente en conjunto con el tratamiento concomitante adecuado. El uso de benzodiazepinas (como el clobazam) solas, puede precipitar la autolesión o el suicidio en estos pacientes.

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

La suspensión contiene parabenos que pueden causar reacciones alérgicas posiblemente tardías.

Nuevas precauciones o advertencias:

Reacciones serias en la piel: Reacciones serias en la piel, incluyendo el Síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), han sido reportados con clobazam en niños y adultos durante la experiencia de posmercado. La mayoría de los casos reportados involucran el uso concomitante de otros medicamentos, incluyendo medicamentos antiepilépticos, los cuales están asociados con reacciones serias de la piel.

(SSJ) y (NET), pueden ser asociados con desenlaces fatales. Los pacientes deberían ser monitoreados muy de cerca por signos o síntomas de (SSJ) y (NET), especialmente durante las primeras ocho semanas de tratamiento. La administración de clobazam debe ser suspendido inmediatamente cuando se sospecha (SSJ) y (NET). Si los signos y síntomas sugieren (SSJ) y (NET), el uso de este medicamento debe suspenderse y se (debe considerar una terapia alternativa.

Depresión respiratoria: El clobazam puede producir depresión respiratoria, en especial cuando se administra a dosis altas. En consecuencia, en los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica o aguda, debe monitorizarse la función respiratoria y puede hacerse necesario reducir la dosis. Clobazam está contraindicado en pacientes con insuficiencia respiratoria severa.

Debilidad muscular: El clobazam puede causar debilidad muscular. Por tanto, en pacientes con debilidad muscular preexistente o ataxia cerebelosa o espinal, se requiere de observación cuidadosa y puede necesitarse una reducción de la dosis. Clobazam está contraindicado en pacientes con miastenia gravis.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Deterioro renal y hepático: En pacientes con compromiso de las funciones hepática o renal, la respuesta al clobazam y la susceptibilidad a los efectos adversos está incrementada y puede necesitarse una reducción de la dosis. En el tratamiento a largo plazo deberán vigilarse con regularidad las funciones renal y hepática.

Pacientes ancianos: En pacientes ancianos, dado el aumento de la sensibilidad a los efectos adversos como mareo, sedación y debilidad muscular, existe un incremento del riesgo de caídas que puede resultar en lesiones severas. Se recomienda reducir la dosis en esta población.

Tolerancia en epilepsia: En el tratamiento de la epilepsia con benzodiazepinas, incluido el clobazam, debe tenerse en mente la posibilidad de una disminución de la eficacia del anticonvulsivante (desarrollo de tolerancia) en el curso del tratamiento.

Metabolizadores pobres por la CYP2C19: En pacientes que son pobres metabolizadores por la CYP2C19, los niveles séricos del metabolito activo N-desmetilclobazam pueden elevarse comparados con los metabolizadores extensos. El reajuste de la dosis puede ser necesario para los individuos.

Suicidio

En estudios epidemiológicos se observa el incremento de la incidencia de suicidio e intento suicida en pacientes con o sin depresión, tratados con otras benzodiazepinas e hipnóticos. En estos estudios, los datos disponibles para clobazam son muy limitados. En la vigilancia tras la comercialización se han reportado casos de comportamiento suicida. Estos estudios presentaron factores de confusión.

Conducción de vehículos y realización de otras tareas peligrosas

Algunos efectos adversos (por ejemplo, sedación, debilidad muscular) pueden comprometer la capacidad de concentración y reacción y, por tanto, constituye un riesgo en situaciones en que estas capacidades revisten especial importancia (por ejemplo, operación de vehículos o maquinarias).

Nuevas Reacciones Adversas:

Desordenes del Metabolismo y Nutrición:

Común: disminución del apetito.

Desordenes Psiquiátricos:

Común: irritabilidad, agresión, inquietud, depresión (una depresión pre-existente puede desenmascararse), tolerancia al medicamento (especialmente durante un uso prolongado), agitación.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Poco común: comportamiento anormal, estado de confusión, ansiedad, delirio, pesadillas, pérdida de la libido (particularmente con altas dosis o en tratamiento prolongado y es reversible).

No conocido: dependencia (especialmente durante uso prolongado), insomnio inicial, ira, alucinaciones, desorden psicótico, mala calidad del sueño, ideas suicidas.

Desordenes del Sistema Nervioso:

Muy común: somnolencia, especialmente al iniciar el tratamiento y cuando se usan altas dosis.

Común: sedación, mareo, disturbios en la atención, habla lenta/disartria/desordenes en el habla (particularmente con dosis altas o en tratamiento prolongado, y son reversibles), dolor de cabeza, temblor, ataxia.

Poco común: carencia emocional, amnesia (puede estar asociada con comportamiento anormal), problema de memoria, amnesia anterógrada (en el rango de dosis normal, pero especialmente a niveles de dosis altas).

No conocido: trastornos cognitivos, estado de conciencia alterado (particularmente en pacientes ancianos, puede ser combinado con trastornos respiratorios), nistagmus, (particularmente con altas dosis o en tratamiento prolongado), disturbios en la marcha (particularmente con altas dosis o en tratamiento prolongado y es reversible).

Desordenes Visuales:

Poco común: diplopía (particularmente con altas dosis o en tratamiento prolongado y es reversible).

Desordenes Mediastinales, Respiratorios y Torácicos:

No conocido: depresión respiratoria, falla respiratoria (particularmente en pacientes con función respiratoria comprometida pre-existente ej. en pacientes con asma bronquial o daño cerebral).

Desordenes Gastrointestinales:

Común: boca seca, náusea, constipación.

Desordenes de piel y subcutáneos:

Poco común: rash

No conocido: urticaria, Síndrome de Steven-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (incluyendo algunos casos con desenlace fatal).

Desordenes del Tejido conectivo y músculo-esquelético:

Acta No. 24 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 conocido: espasmos musculares, debilidad muscular.

Desordenes Generales y Condiciones del sitio de administración:

Muy común: fatiga, especialmente al inicio del tratamiento y cuando se emplean altas dosis.

No conocido: lenta respuesta al estímulo, hipotermia.

Investigaciones:

Poco común: aumento de peso (particularmente con altas dosis o en tratamiento prolongado).

Lesiones por envenenamiento y complicaciones del Procedimiento:

Poco común: caídas

Nuevas interacciones:

Alcohol: El consumo concomitante de alcohol puede aumentar la biodisponibilidad del clobazam en un 50% y, por tanto, conducir a un incremento de los efectos del clobazam.

Medicamentos depresores del sistema nervioso central: En especial cuando se administra el clobazam en dosis altas, es de esperar un efecto de potenciación mutua cuando se consumen otros fármacos depresores del sistema nervioso central (como antipsicóticos, ansiolíticos, ciertos agentes antidepresivos, anticonvulsivantes, antihistamínicos sedativos, anestésicos, hipnóticos o analgésicos narcóticos y otros sedantes) al mismo tiempo. Es preciso tener precaución especial cuando se administra clobazam en casos de intoxicación con estas sustancias o con litio.

Opioides: El uso concomitante de benzodiazepinas, incluyendo clobazam, y opioides aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte por efecto aditivo depresor del SNC. Limite la dosificación y duración del uso concomitante de benzodiazepinas y opioides

Anticonvulsivantes: Si se administra el clobazam de forma simultánea con los anticonvulsivantes para el tratamiento de la epilepsia, la dosis debe ajustarse bajo estrecha supervisión médica (monitorización del EEG), porque puede haber interacciones con la medicación anticonvulsivante básica del paciente.

Acta No. 24 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





En pacientes que reciben tratamiento concomitante con ácido valproico puede haber una elevación de leve a moderada de la concentración plasmática de este agente. Los niveles plasmáticos de fenitoína pueden elevarse si los pacientes reciben tratamiento concomitante con clobazam. Siempre que sea posible, se recomienda monitorizar los niveles sanguíneos de ácido valproico o fenitoína cuando se administran concomitantemente.

La carbamazepina y la fenitoína pueden causar un incremento en la conversión metabólica del clobazam al metabolito activo N-desmetilclobazam.

Estiripentol aumenta los niveles séricos de clobazam y su metabolito activo N-desmetilclobazam a través de la inhibición de las isoenzimas CYP3A y CYP2C19. Se recomienda controlar los niveles séricos, antes de la iniciación de estiripentol y una vez se haya alcanzado su estado estable (2 semanas aproximadamente).

Analgésicos narcóticos: Si se usa el clobazam de forma concomitante con analgésicos narcóticos, puede aumentar el efecto euforizante; esto puede conducir a un aumento de la dependencia psicológica.

Relajantes musculares: Los efectos de los relajantes musculares y del óxido nítrico pueden aumentarse

Inhibidores del CYP2C19: Los inhibidores potentes y moderados del CYP2C19 pueden resultar en un incremento de la exposición a N-desmetilclobazam (N-CLB), el metabolito activo de clobazam. Puede ser necesario ajustar la dosis de clobazam cuando se coadministre con inhibidores potentes (p.ej.; fluconazol, fluvoxamina, ticlopidina) o moderados (p.ej.: omeprazol) del CYP2C19.

Sustratos del CYP2D6: Clobazam es inhibidor débil del CYP2D6. Puede requerirse un ajuste de la dosis para los medicamentos metabolizados por el CYP2D6.

3.1.9.11. FLUZINA®

Expediente : 19944683
Radicado : 20191115670
Fecha : 18/06/2019
Interesado : Laboratorios Bussié S.A.

Composición: Cada tableta contiene Flunarizina 10 mg.

Forma farmacéutica: Tableta

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El Grupo de Apoyo de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora establecer si de acuerdo con el concepto emitido en el Acta No. 21 de 2015 numeral 3.3.6 SEMPB, es pertinente actualizar la posología para el principio activo flunarazina cápsula dura y tableta en las concentraciones de 5 y 10 mg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda que la posología para el producto de la referencia debe ser:

Posología:

Profilaxis de la migraña:

Dosis inicial:

Pacientes de menos de 65 años: se inicia con 10 mg diarios (por la noche). **Pacientes mayores de 65 años:** se inicia con 5 mg diarios.

Si durante el tratamiento se observa depresión, reacciones extrapiramidales o cualquier otra reacción adversa, se suspenderá el mismo. Si después de 2 meses de tratamiento inicial no se observa ninguna mejoría significativa, se considerará que el paciente no responde al tratamiento y éste deberá suspenderse.

Tratamiento de mantenimiento: Si el paciente responde satisfactoriamente y se necesita tratamiento de mantenimiento, se reducirá la dosis diaria, administrándose la dosis inicial en ciclos semanales de 5 días de tratamiento y 2 días de descanso. Requiere de vigilancia periódica. Incluso cuando el tratamiento de mantenimiento profiláctico sea satisfactorio y bien tolerado, éste debe interrumpirse después de 6 meses y se reiniciará únicamente en caso de recaída.

Vértigo: misma dosis y grupo etario. Por lo general, se alcanza la mejoría de los síntomas antes de dos meses. El tratamiento no superara el tiempo requerido para alcanzar el control de los síntomas. Después de 2 meses debe suspenderse el tratamiento.

Epilepsia: Dosis inicial de 30 mg 4 veces al día (120 mg/día) por 6 días. Más un incremento de 5 mg por día por 6 días adicionales. (Dosis final al 12vo día de 150 mg).
Dosis de mantenimiento: 10 mg 3 veces al día

Enfermedad vascular periférica: claudicación intermitente o síndrome de Raynaud: 10 a 20 mg al día.

Población especial:

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Población pediátrica:

Niños de 12 a 18 años: exclusivamente cuando la migraña es incapacitante y no ha existido respuesta a otros tratamientos: 5 mg/día por la noche. La duración del tratamiento no debe excederse de 2 meses.

La flunarizina será iniciada y monitoreada por un médico con experiencia en el manejo de migraña en niños de 12 años y mayores.

Si se observa depresión, reacciones extrapiramidales o cualquier otra reacción adversa, se debe suspender el tratamiento.

Niños menores de 12 años: no se ha establecido la eficacia y seguridad de la flunarizina. Por tanto, no se recomienda su uso en esta población.

En pacientes con insuficiencia hepática se debe ajustar la dosis. En pacientes con insuficiencia renal y paciente geriátrico no requiere de ajuste de dosis.

Adicionalmente, la Sala considera que esta información se debe hacer extensiva para los productos con principio activo flunarizina cápsula dura y tableta en las concentraciones de 5 y 10 mg.

3.1.9.12. RAPAMUNE 1.0 MG GRAGEAS

Expediente : 19914809
Radicado : 20191130862
Fecha : 10/07/2019
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada gragea contiene 1 mg de Sirolimus (equivalente a dispersión de Sirolimus de nanosistemas 150mg/g (d). 1.53 mg)

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Profilaxis del rechazo de órganos en trasplantes renales

Profilaxis del rechazo de órganos en pacientes que reciben trasplantes renales, en un esquema con ciclosporina y corticosteroides. El retiro de ciclosporina puede ser considerado 2 a 4 meses después del trasplante en pacientes con riesgo inmunológico leve a moderado.

La ciclosporina debe retirarse 2 a 4 meses después del trasplante y la dosis de rapamune® debe aumentarse para alcanzar las concentraciones en sangre recomendadas. El retiro de la

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ciclosporina no se ha estudiado en pacientes con rechazo agudo (grado iii de banff 93) o rechazo vascular previos al retiro de la ciclosporina, pacientes dependientes de diálisis o con creatinina sérica > 4,5 mg/dl, pacientes negros, pacientes con re-trasplante renal o con trasplantes multi-órgano, y pacientes con un panel elevado de anticuerpos reactivos.

En pacientes con alto riesgo inmunológico, (definidos como receptores de trasplante en pacientes de raza negra y/o receptores de re-trasplante renal quienes habían perdido previamente el aloinjerto por razones inmunológicas y/o pacientes con un panel elevado de anticuerpos reactivos (pea; pea pico > 80 %), se recomienda que rapamune se utilice en combinación con tacrolimus y corticoesteroides o ciclosporina y corticoesteroides para el primer año después del trasplante.

La seguridad y eficacia de estas combinaciones en pacientes con trasplante en alto riesgo no se han estudiado durante más de un año. Por lo tanto, después del primer año de trasplante, cualquier ajuste al régimen inmunosupresor se debe considerar teniendo en cuenta el estado clínico del paciente.

Tratamiento de pacientes con linfangioleiomiomatosis (lam)

Rapamune se indica para el tratamiento de pacientes con linfangioleiomiomatosis.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de sus excipientes.

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 vía de administración
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión 41.0 de Marzo 13 de 2019
- Información para Prescribir Versión 41.0 de Marzo 13 de 2019

Nueva dosificación

Dosis Y Vía De Administración

Dosis

No se ha determinado la biodisponibilidad de las tabletas después triturarlas, masticarlas o partirlas, por lo tanto, no se recomienda hacerlo.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El monitoreo terapéutico del medicamento es recomendado para todos los pacientes que reciban rapamune.

Profilaxis del rechazo de órganos en trasplante renal

Solo médicos con experiencia en terapia inmunosupresora y en el manejo de pacientes con trasplante de órganos deben prescribir Rapamune®. Los pacientes que reciban el medicamento se deben manejar en instalaciones equipadas y donde se cuente con recursos médicos adecuados de laboratorio y soporte. El médico responsable de la terapia de mantenimiento debe contar con la información completa como requisito para el seguimiento del paciente.

Pacientes con riesgo inmunológico bajo a moderado

- Terapia de combinación de Rapamune® y ciclosporina

Para los receptores de novo de trasplante, debe suministrarse una dosis de carga de Rapamune® correspondiente a 3 veces la dosis de mantenimiento. Para los pacientes con una dosis de carga de 6 mg, se recomienda una dosis diaria de mantenimiento de 2 mg en trasplante renal. Aunque en ensayos clínicos con la solución oral, una dosis de mantenimiento diaria de 5 mg, con una dosis de carga de 15 mg, demostró ser segura y efectiva, en dosis superiores a 2 mg no se pudo establecer una ventaja de eficacia para los pacientes con trasplante renal. Los pacientes que reciben 2 mg de Rapamune® Solución Oral por día demostraron en general un mejor perfil de seguridad que el de los pacientes que recibieron 5 mg de Rapamune® Solución Oral por día.

Se recomienda utilizar Rapamune® grageas inicialmente en un régimen con ciclosporina y corticoesteroides. La ciclosporina debe retirarse 2 a 4 meses después del trasplante renal en pacientes con riesgo inmunológico bajo a moderado y la dosis de Rapamune debe ser incrementada para alcanzar las concentraciones en sangre recomendadas. El retiro de la ciclosporina no se ha estudiado en pacientes con rechazo agudo de Banff 93 grado III o rechazo vascular previo al retiro de la ciclosporina, pacientes que son dependientes de la diálisis, o con creatinina sérica > 4,5 mg/dL, pacientes de raza negra, re-transplantados, que tienen trasplantes de múltiples órganos, o pacientes con un panel de anticuerpos reactivos elevado.

Nueva vía de administración

Modo de Administración

Administración oral únicamente.



Rapamune® debe tomarse consistentemente con o sin alimentos para reducir cualquier variación en la absorción del medicamento.

Es importante que las recomendaciones incluidas en la sección DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN sean seguidas estrechamente.

Nuevas precauciones o advertencias

PRECAUCIONES

- Cicatrización de heridas y acumulación de fluido

Existen reportes de deterioro o demora en la cicatrización de las heridas en pacientes que estaban recibiendo Rapamune, incluyendo linfocele y dehiscencia de herida. El linfocele, una complicación quirúrgica conocida del trasplante renal, ocurre de una manera significativamente más frecuente y relacionada con la dosis en pacientes tratados con Rapamune. Se deben tomar medidas apropiadas para minimizar esta complicación. Los pacientes con un grado de IMC mayor a 30 kg/m² pueden tener un mayor riesgo de cicatrización anormal de herida de acuerdo con los datos encontrados en la literatura médica.

En pacientes que estaban recibiendo Rapamune, se han presentado también reportes de acumulación de fluidos, incluyendo edema periférico, linfedema, derrame pleural y derrame pericárdico (incluyendo derrames hemodinámicamente significativos en niños y adultos).

- Cáncer de piel

La inmunosupresión aumenta la susceptibilidad para desarrollar linfomas y otros procesos malignos, especialmente en la piel. Por lo tanto, los pacientes que toman Rapamune® deben reducir la exposición a la luz solar y los rayos UV, usando prendas protectoras y pantalla solar con un alto factor de protección.

- Hiperlipidemia

El uso de Rapamune puede ocasionar incremento en el colesterol sérico y en los triglicéridos que puede requerir tratamiento. Los pacientes deben ser controlados para detectar hiperlipidemia.

- Rabdomiólisis

En estudios clínicos, la administración concomitante de Rapamune□ e inhibidores de la HMGCoA reductasa y/o fibratos fue bien tolerada. Durante la terapia de Rapamune□ con o sin ciclosporina, los pacientes se deberán someter a control permanente para detectar

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



posibles elevaciones de los lípidos y los pacientes que reciban un inhibidor de la HMG-CoA reductasa y/o fibratos se deberán controlar para detectar el posible desarrollo de rabiomíolisis y de otros eventos adversos, como se describe en el respectivo etiquetado de estos medicamentos.

- Función renal
- Rapamune después de la retirada de ciclosporina

En un estudio que comparó un régimen de Rapamune \square y ciclosporina y un régimen en el cual la ciclosporina fue retirada 2 a 4 meses después del trasplante, se observó que en los pacientes en los que la ciclosporina no fue retirada, las concentraciones séricas de creatinina fueron significativamente mayores, las tasas de filtración glomerular entre los 12 a 60 meses fueron significativamente menores, y la supervivencia del injerto fue significativamente menor a los 48 meses, el punto en el que el patrocinador del estudio decidió retirar a los sujetos de la terapia asignada en el grupo de Rapamune \square y ciclosporina. Cuando el protocolo fue enmendado todos los sujetos alcanzaron los 48 meses y algunos completaron los 60 meses del estudio.

En pacientes con riesgo inmunológico de bajo a moderado, la continuación de la terapia combinada con ciclosporina más allá de 4 meses después del trasplante, debe solo considerarse cuando los beneficios superan los riesgos de esta combinación para cada paciente.

En pacientes con retraso de la función del injerto, Rapamune puede retrasar la recuperación de la función renal.

- Proteinuria

Se recomienda realizar control cuantitativo periódico de la excreción de proteína en orina. En un estudio de evaluación del cambio desde inhibidores de calcineurina (ICN) a Rapamune para el mantenimiento de pacientes con trasplante renal durante un periodo de 6 a 120 meses después del trasplante, se observó incremento en la excreción urinaria de proteína desde el mes 6 hasta el mes 24 después del cambio a Rapamune comparado con la continuación de los ICN (23,6% versus 12,8%, respectivamente). Los pacientes en el cuartil mayor de excreción urinaria de proteína antes del cambio a Rapamune (cociente entre proteína urinaria y creatinina $\geq 0,27$) fueron los que presentaron mayor aumento en la excreción de proteína después de la conversión. El síndrome nefrótico de nueva aparición fue también reportado en el 2 % de los pacientes en el estudio. La reducción en el grado de excreción de proteína en la orina fue observada para cada paciente después de la interrupción de Rapamune. No se han establecido la seguridad y eficacia del cambio desde inhibidores de calcineurina a sirolimus en la terapia de mantenimiento de pacientes con trasplante renal.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Cambio a Rapamune en pacientes con tasa de filtración glomerular < 40 mL/min.

En un estudio de evaluación del cambio desde inhibidores de la calcineurina (ICN) a Rapamune en el mantenimiento de pacientes con trasplante renal, 6 a 120 meses después del trasplante, en un estrato del grupo de tratamiento con Rapamune con una tasa de filtración glomerular calculada menor a 40 mL/min, existió una tasa de eventos adversos serios mayor, incluyendo neumonía, rechazo agudo, pérdida de injerto y muerte. No se han establecido la seguridad y eficacia del cambio desde inhibidores de calcineurina a Rapamune en el mantenimiento de los pacientes con trasplante renal.

- Uso “*de novo*” sin inhibidor de calcineurina (ICN)

La seguridad y eficacia del Rapamune para uso “*de novo*” sin el inhibidor de calcineurina (ICN) no se ha establecido en pacientes con trasplante renal. En dos estudios clínicos multicéntricos, pacientes con trasplante renal para uso “*de novo*” con Rapamune, MMF, esteroides, y un antagonista de los receptores IL-2; tuvieron una significativa mayor tasa de rechazo agudo y numéricamente mayores tasas de muerte en comparación con el grupo de pacientes tratados con un inhibidor de calcineurina, MMF, esteroides, y antagonistas de los receptores IL-2, “*de novo*”. No fue aparente un beneficio en términos de mejor función renal, en los grupos de tratamiento con uso “*de novo*” de Rapamune sin un ICN. Debe tenerse en cuenta que se utilizó en uno de estos estudios un esquema de administración abreviado de daclizumab.

- Síndrome Hemolítico Urémico/Púrpura Trombótica Trombocitopénica/ Microangiopatía Trombótica (SHU/PTT/MAT) inducidos por un inhibidor de la calcineurina.

El uso concomitante de sirolimus con un inhibidor de calcineurina puede incrementar el riesgo de SHU/PTT/MAT inducidos por inhibidores de calcineurina.

- Angioedema

La administración concomitante de Rapamune □ y los inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA) ha producido reacciones de edema tipo angioneurótico. Niveles elevados de sirolimus (con/sin inhibidores ECA concomitantes) también pueden potenciar el angioedema. En algunos casos, el angioedema se resolvió con la reducción de la dosis o la suspensión de Rapamune.

- Enfermedad intersticial del pulmón

En pacientes que estaban recibiendo regímenes inmunosupresores, incluido Rapamune □, se han presentado casos de enfermedad intersticial del pulmón (incluidas neumonitis, raramente bronquiolitis obliterante organizada (BOOP) y fibrosis pulmonar), algunos fatales, con una



etiología infecciosa no identificada. En algunos casos, la enfermedad intersticial del pulmón se ha resuelto con la interrupción o reducción de la dosis de Rapamune □. El riesgo puede ser mayor con el aumento de las concentraciones mínimas de sirolimus.

- Infecciones virales latentes

Los pacientes tratados con inmunosupresores, incluido Rapamune, tienen mayor riesgo de infecciones oportunistas, incluida la activación de infecciones virales latentes. Entre estas condiciones están la nefropatía asociada con el virus BK y la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada con el virus JC. Estas infecciones a menudo están relacionadas con una carga inmunosupresora total alta y pueden conllevar a desenlaces serios o fatales, incluida la pérdida del injerto. Los médicos deben considerar las infecciones virales latentes en el diagnóstico diferencial en pacientes inmusuprimidos con deterioro de la función renal o síntomas neurológicos.

- Profilaxis antimicrobiana

Se debe administrar profilaxis antimicrobiana contra neumonía por *Pneumocystis carinii* durante 1 año después del trasplante.

Se recomienda profilaxis contra citomegalovirus (CMV) durante 3 meses después del trasplante, particularmente en pacientes en mayor riesgo de infección por CMV.

- Anticoncepción

Se deben iniciar medidas anticonceptivas apropiadas antes de empezar el tratamiento

- Uso en pacientes en alto riesgo

La seguridad y eficacia del retiro de la ciclosporina en pacientes con trasplante renal de alto riesgo no se han estudiado adecuadamente, por lo tanto éste uso no es recomendado. Esto incluye pacientes con rechazo agudo (Grado III de Banff 93) o rechazo vascular previo al retiro de la ciclosporina, pacientes dependientes de diálisis o con creatinina sérica > 4,5 mg/dL, pacientes negros, pacientes con re-trasplante renal o con trasplantes multi-órgano, y pacientes con un panel elevado de anticuerpos reactivos.

Nuevas reacciones adversas

Reacciones Adversas Enumeradas Dentro de Cada Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC) en Orden Decreciente Según Gravedad Médica - Profilaxis del Rechazo en Trasplantes Renales (N=1501)

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento
Infecciones e Infestaciones	Sepsis;

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones Adversas Enumeradas Dentro de Cada Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC) en Orden Decreciente Según Gravedad Médica - Profilaxis del Rechazo en Trasplantes Renales (N=1501)

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento
	Neumonía; Infección micobacteriana (incluida tuberculosis); Pielonefritis; Infección fúngica; Infección por citomegalovirus; Herpes zóster; Infección por virus de Epstein-Barr; Infección viral; Infección bacteriana; Herpes simple; Infección del tracto urinario
Neoplasias Benignas, Malignas y sin Especificar (incluidos quistes y pólipos)	Linfoma; Melanoma maligno; Trastornos linfoproliferativos posteriores al trasplante; <u>Carcinoma neuroendocrino de la piel</u> Carcinoma de células escamosas de la piel; Carcinoma basocelular
Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático	Pancitopenia; Púrpura trombocitopénica trombótica; Síndrome urémico hemolítico; Neutropenia; Trombocitopenia; Anemia; Leucopenia
Trastornos del Sistema Inmunitario	Hipersensibilidad (incluidas angioedema, reacción anafiláctica y reacción anafilactoide)
Trastornos del Metabolismo y la Nutrición	Hipocalemia; Hipofosfatemia; Hiperlipidemia (incluida hipercolesterolemia); Hiperglicemia; Hipertrigliceridemia; Retención de líquidos;

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones Adversas Enumeradas Dentro de Cada Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC) en Orden Decreciente Según Gravedad Médica - Profilaxis del Rechazo en Trasplantes Renales (N=1501)

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento
	Diabetes mellitus
Trastornos del Sistema Nervioso	Síndrome de encefalopatía posterior reversible; * Dolor de cabeza
Trastornos Cardíacos	Derrame Pericárdico; Taquicardia
Trastornos Vasculares	Trombosis venosa (incluida trombosis venosa profunda); Hipertensión; Linfedema; Linfocele
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos	Hemorragia pulmonar; Embolia pulmonar; Proteinosis alveolar; Neumonitis; Derrame pleural; Epistaxis
Trastornos Gastrointestinales	Pancreatitis; Estomatitis; Ascitis; Dolor abdominal; Estreñimiento; Diarrea; Náuseas
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo	Dermatitis exfoliativa; Vasculitis por hipersensibilidad; Erupción; Acné
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo	Osteonecrosis; Artralgia

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones Adversas Enumeradas Dentro de Cada Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC) en Orden Decreciente Según Gravedad Médica - Profilaxis del Rechazo en Trasplantes Renales (N=1501)

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento
Trastornos Renales y Urinarios	Síndrome nefrótico; Glomeruloesclerosis focal y segmentaria; Proteinuria
Trastornos del Sistema Reproductor y de las Mamas	Trastorno menstrual (incluidas amenorrea y menorragia); Quiste ovárico
Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de la Administración	Problemas de cicatrización; Edema; Edema periférico; Pirexia; Dolor
Pruebas Complementarias	Prueba anormal de la función hepática (incluidos aumento de alanina aminotransferasa y aumento de aspartato aminotransferasa); Aumento de creatinina en sangre; Aumento de lactato deshidrogenasa en sangre

*RAM identificada poscomercialización

Rapamune después del retiro de ciclosporina:

La incidencia de reacciones adversas se determinó durante 60 meses en un estudio aleatorizado, controlado, multicéntrico con 215 pacientes con trasplante renal que recibieron Rapamune como régimen de mantenimiento luego del retiro de la ciclosporina, y con 215 pacientes en terapia con Rapamune y ciclosporina. Todos los pacientes fueron tratados con corticoesteroides. El perfil de seguridad previo a la aleatorización (comienzo del retiro de la ciclosporina) fue similar al de los grupos con Rapamune 2 mg en los estudios de Rapamune en combinación con ciclosporina. Luego de la aleatorización (a los 3 meses), los pacientes a los cuales se les había retirado la ciclosporina de su terapia, experimentaron incidencias significativamente mayores de aumentos de AST/SGOT y ALT/SGPT, lesión hepática, hipopotasemia, trombocitopenia, cicatrización anormal, acné, íleo y trastorno articular. Por otra parte, la incidencia de acidosis, hipertensión, toxicidad por ciclosporina, aumento de la creatinina, función renal anormal, nefropatía tóxica, edema, hiperuricemia, gota e hiperplasia gingival, fue significativamente mayor en los pacientes que continuaron con ciclosporina que

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en los pacientes a los que se les había retirado la ciclosporina de la terapia. La presión arterial sistólica y diastólica promedio mejoró significativamente luego del retiro de la ciclosporina.

Después del retiro de ciclosporina (a los 60 meses), la incidencia de infección por Herpes zoster fue significativamente menor en los pacientes que recibieron Rapamune luego del retiro de ciclosporina, comparado con los pacientes que continuaron recibiendo Rapamune y ciclosporina.

En la siguiente tabla se presenta la incidencia de procesos malignos, basados en distintas categorías, que se presentaron luego del retiro de ciclosporina. La incidencia de enfermedades linfoma/ enfermedades linfoproliferativas fue similar en todos los grupos de tratamiento. En conjunto, la incidencia de malignidades, basada en el número de pacientes que habían tenido uno o más procesos malignos, fue menor en los pacientes a los cuales se les había retirado la ciclosporina que en los pacientes que estaban recibiendo Rapamune más ciclosporina (10,7% versus 15,8% respectivamente).

INCIDENCIA DE PROCESOS MALIGNOS (%) A 60 MESES POST-TRASPLANTE ^a			
Proceso Maligno ^d	No-Aleatorizado ^b (n=95)	Terapia de Rapamune [®] con Ciclosporina ^b	Terapia de Rapamune [®] Después del Retiro de Ciclosporina ^c (n=215)
		(n=215)	
Linfoma/Enfermedad linfoproliferativa	1,1	1,4	0,5
Carcinoma de piel			
No Melanocítico	5,3	8,8	7,0
Melanoma	0,0	0,5	0,5
Otros procesos malignos	5,3	7,0	3,3

- a** Incluye pacientes que interrumpieron el tratamiento anticipadamente
b Pacientes que recibieron Rapamune, ciclosporina y corticoesteroides
c Pacientes que recibieron Rapamune y corticoesteroides
d Pacientes que podían ser relacionados en más de una categoría

A los 60 meses, la incidencia de procesos malignos no relacionados con la piel (linfoma/ enfermedad linfoproliferativa más otro proceso maligno de la tabla anterior) fue significativamente mayor en la cohorte que continuó con ciclosporina, comparada con la cohorte en la que se retiró la ciclosporina (8,4% versus 3,8%, respectivamente). Para el cáncer de piel, el tiempo mediano de la primera ocurrencia fue significativamente prolongado (491 versus 1126 días) y cuando se tuvo en cuenta que un paciente podía tener múltiples cánceres de piel, el riesgo relativo de desarrollar cáncer de piel (RR=0,346) fue significativamente más bajo en el grupo con el retiro de ciclosporina que en el grupo que continuó la ciclosporina.



La seguridad fue evaluada en un estudio controlado que involucró 448 pacientes quienes habían recibido por lo menos una dosis del fármaco de estudio (seguridad de la población), de los cuales 224 pacientes se encontraban recibiendo por lo menos una dosis de sirolimus con tacrolimus, y 224 pacientes se encontraban recibiendo por lo menos una dosis de sirolimus con ciclosporina. En general, la incidencia y naturaleza de los eventos adversos fue similar a los observados en estudios previos de combinaciones con Rapamune. La diarrea y el herpes simple se presentaron significativamente con mayor frecuencia en los pacientes que estaban con sirolimus y tacrolimus, mientras que, la hipertensión, la cardiomegalia, el linfocito, el incremento de las concentraciones de creatinina, el acné, los trastornos del tracto urinario, quiste de ovario, y la toxicidad de los inhibidores de calcineurina fueron más significativos en los pacientes que se encontraban recibiendo sirolimus y ciclosporina. La incidencia de procesos malignos fue baja (1,3 % en cada grupo).

La seguridad en población pediátrica (<18 años de edad) receptora de trasplante renal se evaluó mediante un estudio clínico controlado, en pacientes considerados con un riesgo inmunológico alto, con antecedentes de uno o más episodios de rechazo agudo del aloinjerto y con presencia en la biopsia renal de nefropatía crónica del aloinjerto.

El uso de Rapamune en combinación con inhibidores de calcineurina y corticoesteroides fue asociado con un incremento en el riesgo asociado al deterioro de la función renal, anomalías lipídicas séricas (incluye pero no se limita al incremento del colesterol y los triglicéridos séricos), e infecciones del tracto urinario. No se ha establecido la seguridad y eficacia del cambio desde inhibidores de calcineurina a Rapamune en pacientes con trasplante renal en mantenimiento. En un estudio que actualmente se lleva a cabo para evaluar la seguridad y eficacia del cambio (de 6 a 120 meses después del trasplante) desde inhibidores de calcineurina a Rapamune (niveles blanco de sirolimus de 12-20ng/mL determinados por el ensayo cromatográfico) en pacientes en mantenimiento post trasplante renal, se interrumpió el reclutamiento del subgrupo de pacientes (n=90) con tasa de filtración glomerular basal menor de 40mL/min, debido a que en este grupo de estudio de pacientes tratados con Rapamune (n=60, tiempo mediano de post-trasplante de 36 meses), presentó una mayor frecuencia de eventos adversos serios, como neumonía, rechazo agudo, pérdida de injerto y muerte.

En un estudio que evaluó la seguridad y la eficacia de la conversión de tacrolimus a Rapamune en los 3 a 5 meses posteriores al trasplante, se observó una mayor tasa de rechazo agudo y nueva aparición de diabetes mellitus después del cambio de tratamiento a Rapamune.

El uso concomitante de sirolimus con un inhibidor de calcineurina puede incrementar el riesgo de SHU/PTT/AMT inducido por el inhibidor de calcineurina.

En pacientes con funcionamiento de injerto demorado, Rapamune puede retardar la recuperación de la función renal

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Enfermedad Pulmonar Intersticial

Han ocurrido algunos casos de enfermedad pulmonar intersticial (neumonitis, raramente bronquiolitis obliterante con neumonía en organización [BOOP] y fibrosis pulmonar), algunas veces fatal, sin una etiología infecciosa identificada, en pacientes que recibieron regímenes inmunosupresores con Rapamune®. En algunos casos la enfermedad pulmonar intersticial se resolvió con la suspensión o la reducción de la dosis de Rapamune®. El riesgo puede incrementarse cuando se aumentan las concentraciones de sirolimus.

- Infecciones Virales Latentes

La nefropatía asociada con el virus BK y la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) se han observado en pacientes que reciben inmunosupresores incluido Rapamune. Estas infecciones pueden estar asociadas con desenlaces serios o fatales, incluida la pérdida del implante renal.

- Hepatotoxicidad

Se ha reportado hepatotoxicidad, incluyendo necrosis hepática fatal en presencia de concentraciones de sirolimus elevadas (es decir, que exceden los niveles terapéuticos).

- Cicatrización anormal

Se ha informado cicatrización post quirúrgica anormal, dada por dehiscencia de fascias, hernia incisional y ruptura de anastomosis. (ej. heridas, vascular, vía aérea, ureteral, biliar).

- Otra experiencia clínica

La Azoospermia ha sido reportada con el uso de Rapamune y ha sido reversible al discontinuar el medicamento en la mayoría de los casos.

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de vía de administración**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto Versión 41.0 de Marzo 13 de 2019**
- **Información para Prescribir Versión 41.0 de Marzo 13 de 2019**

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nueva dosificación

Dosis y vía de administración

Dosis

No se ha determinado la biodisponibilidad de las tabletas después triturarlas, masticarlas o partirlas, por lo tanto, no se recomienda hacerlo.

El monitoreo terapéutico del medicamento es recomendado para todos los pacientes que reciban rapamune.

Profilaxis del rechazo de órganos en trasplante renal

Solo médicos con experiencia en terapia inmunosupresora y en el manejo de pacientes con trasplante de órganos deben prescribir Rapamune®. Los pacientes que reciban el medicamento se deben manejar en instalaciones equipadas y donde se cuente con recursos médicos adecuados de laboratorio y soporte. El médico responsable de la terapia de mantenimiento debe contar con la información completa como requisito para el seguimiento del paciente.

Pacientes con riesgo inmunológico bajo a moderado

- Terapia de combinación de Rapamune® y ciclosporina

Para los receptores de novo de trasplante, debe suministrarse una dosis de carga de Rapamune® correspondiente a 3 veces la dosis de mantenimiento. Para los pacientes con una dosis de carga de 6 mg, se recomienda una dosis diaria de mantenimiento de 2 mg en trasplante renal. Aunque en ensayos clínicos con la solución oral, una dosis de mantenimiento diaria de 5 mg, con una dosis de carga de 15 mg, demostró ser segura y efectiva, en dosis superiores a 2 mg no se pudo establecer una ventaja de eficacia para los pacientes con trasplante renal. Los pacientes que reciben 2 mg de Rapamune® Solución Oral por día demostraron en general un mejor perfil de seguridad que el de los pacientes que recibieron 5 mg de Rapamune® Solución Oral por día.

Se recomienda utilizar Rapamune® grageas inicialmente en un régimen con ciclosporina y corticoesteroides. La ciclosporina debe retirarse 2 a 4 meses después del trasplante renal en pacientes con riesgo inmunológico bajo a moderado y la dosis de Rapamune debe ser incrementada para alcanzar las concentraciones en sangre recomendadas. El retiro de la ciclosporina no se ha estudiado en pacientes con rechazo agudo de Banff 93 grado III o rechazo vascular previo al retiro de la ciclosporina, pacientes que son dependientes de la diálisis, o con creatinina sérica >



La salud
es de todos

Minsalud

4,5 mg/dL, pacientes de raza negra, re-transplantados, que tienen trasplantes de múltiples órganos, o pacientes con un panel de anticuerpos reactivos elevado.

Nueva vía de administración

Modo de Administración

Administración oral únicamente.

Rapamune® debe tomarse consistentemente con o sin alimentos para reducir cualquier variación en la absorción del medicamento.

Es importante que las recomendaciones incluidas en la sección DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN sean seguidas estrechamente.

Nuevas precauciones o advertencias

Precauciones

- **Cicatrización de heridas y acumulación de fluido**

Existen reportes de deterioro o demora en la cicatrización de las heridas en pacientes que estaban recibiendo Rapamune, incluyendo linfocele y dehiscencia de herida. El linfocele, una complicación quirúrgica conocida del trasplante renal, ocurre de una manera significativamente más frecuente y relacionada con la dosis en pacientes tratados con Rapamune. Se deben tomar medidas apropiadas para minimizar esta complicación. Los pacientes con un grado de IMC mayor a 30 kg/m² pueden tener un mayor riesgo de cicatrización anormal de herida de acuerdo con los datos encontrados en la literatura médica.

En pacientes que estaban recibiendo Rapamune, se han presentado también reportes de acumulación de fluidos, incluyendo edema periférico, linfedema, derrame pleural y derrame pericárdico (incluyendo derrames hemodinámicamente significativos en niños y adultos).

- **Cáncer de piel**

La inmunosupresión aumenta la susceptibilidad para desarrollar linfomas y otros procesos malignos, especialmente en la piel. Por lo tanto, los pacientes que toman Rapamune® deben reducir la exposición a la luz solar y los rayos UV, usando prendas protectoras y pantalla solar con un alto factor de protección.

Acta No. 24 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





- **Hiperlipidemia**

El uso de Rapamune puede ocasionar incremento en el colesterol sérico y en los triglicéridos que puede requerir tratamiento. Los pacientes deben ser controlados para detectar hiperlipidemia.

- **Rabdomiólisis**

En estudios clínicos, la administración concomitante de Rapamune[®] e inhibidores de la HMGCoA reductasa y/o fibratos fue bien tolerada. Durante la terapia de Rapamune[®] con o sin ciclosporina, los pacientes se deberán someter a control permanente para detectar posibles elevaciones de los lípidos y los pacientes que reciban un inhibidor de la HMG-CoA reductasa y/o fibratos se deberán controlar para detectar el posible desarrollo de rabdomiólisis y de otros eventos adversos, como se describe en el respectivo etiquetado de estos medicamentos.

- **Función renal**

- **Rapamune después de la retirada de ciclosporina**

En un estudio que comparó un régimen de Rapamune[®] y ciclosporina y un régimen en el cual la ciclosporina fue retirada 2 a 4 meses después del trasplante, se observó que en los pacientes en los que la ciclosporina no fue retirada, las concentraciones séricas de creatinina fueron significativamente mayores, las tasas de filtración glomerular entre los 12 a 60 meses fueron significativamente menores, y la supervivencia del injerto fue significativamente menor a los 48 meses, el punto en el que el patrocinador del estudio decidió retirar a los sujetos de la terapia asignada en el grupo de Rapamune[®] y ciclosporina. Cuando el protocolo fue enmendado todos los sujetos alcanzaron los 48 meses y algunos completaron los 60 meses del estudio.

En pacientes con riesgo inmunológico de bajo a moderado, la continuación de la terapia combinada con ciclosporina más allá de 4 meses después del trasplante, debe solo considerarse cuando los beneficios superan los riesgos de esta combinación para cada paciente.

En pacientes con retraso de la función del injerto, Rapamune puede retrasar la recuperación de la función renal.

- **Proteinuria**

Se recomienda realizar control cuantitativo periódico de la excreción de proteína en orina. En un estudio de evaluación del cambio desde inhibidores de calcineurina (ICN)



a Rapamune para el mantenimiento de pacientes con trasplante renal durante un periodo de 6 a 120 meses después del trasplante, se observó incremento en la excreción urinaria de proteína desde el mes 6 hasta el mes 24 después del cambio a Rapamune comparado con la continuación de los ICN (23,6% versus 12,8%, respectivamente). Los pacientes en el cuartil mayor de excreción urinaria de proteína antes del cambio a Rapamune (cociente entre proteína urinaria y creatinina $\geq 0,27$) fueron los que presentaron mayor aumento en la excreción de proteína después de la conversión. El síndrome nefrótico de nueva aparición fue también reportado en el 2 % de los pacientes en el estudio. La reducción en el grado de excreción de proteína en la orina fue observada para cada paciente después de la interrupción de Rapamune. No se han establecido la seguridad y eficacia del cambio desde inhibidores de calcineurina a sirolimus en la terapia de mantenimiento de pacientes con trasplante renal.

- Cambio a Rapamune en pacientes con tasa de filtración glomerular < 40 mL/min.

En un estudio de evaluación del cambio desde inhibidores de la calcineurina (ICN) a Rapamune en el mantenimiento de pacientes con trasplante renal, 6 a 120 meses después

del trasplante, en un estrato del grupo de tratamiento con Rapamune con una tasa de filtración glomerular calculada menor a 40 mL/min, existió una tasa de eventos adversos serios mayor, incluyendo neumonía, rechazo agudo, pérdida de injerto y muerte. No se han establecido la seguridad y eficacia del cambio desde inhibidores de calcineurina a Rapamune en el mantenimiento de los pacientes con trasplante renal.

- Uso “*de novo*” sin inhibidor de calcineurina (ICN)

La seguridad y eficacia del Rapamune para uso “*de novo*” sin el inhibidor de calcineurina

(ICN) no se ha establecido en pacientes con trasplante renal. En dos estudios clínicos multicéntricos, pacientes con trasplante renal para uso “*de novo*” con Rapamune, MMF, esteroides, y un antagonista de los receptores IL-2; tuvieron una significativa mayor tasa de rechazo agudo y numéricamente mayores tasas de muerte en comparación con el grupo de pacientes tratados con un inhibidor de calcineurina, MMF, esteroides, y antagonistas de los receptores IL-2, “*de novo*”. No fue aparente un beneficio en términos de mejor función renal, en los grupos de tratamiento con uso “*de novo*” de Rapamune sin un ICN. Debe tenerse en cuenta que se utilizó en uno de estos estudios un esquema de administración abreviado de daclizumab.

- Síndrome Hemolítico Urémico/Púrpura Trombótica Trombocitopénica/ Microangiopatía Trombótica (SHU/PTT/MAT) inducidos por un inhibidor de la calcineurina.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El uso concomitante de sirolimus con un inhibidor de calcineurina puede incrementar el riesgo de SHU/PTT/MAT inducidos por inhibidores de calcineurina.

- **Angioedema**

La administración concomitante de Rapamune[®] y los inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA) ha producido reacciones de edema tipo angioneurótico. Niveles elevados de sirolimus (con/sin inhibidores ECA concomitantes) también pueden potenciar el angioedema. En algunos casos, el angioedema se resolvió con la reducción de la dosis o la suspensión de Rapamune.

- **Enfermedad intersticial del pulmón**

En pacientes que estaban recibiendo regímenes inmunosupresores, incluido Rapamune[®], se han presentado casos de enfermedad intersticial del pulmón (incluidas neumonitis, raramente bronquiolitis obliterante organizada (BOOP) y fibrosis pulmonar), algunos fatales, con una etiología infecciosa no identificada. En algunos casos, la enfermedad intersticial del pulmón se ha resuelto con la interrupción o reducción de la dosis de Rapamune[®]. El riesgo puede ser mayor con el aumento de las concentraciones mínimas de sirolimus.

- **Infecciones virales latentes**

Los pacientes tratados con inmunosupresores, incluido Rapamune, tienen mayor riesgo de infecciones oportunistas, incluida la activación de infecciones virales latentes. Entre estas condiciones están la nefropatía asociada con el virus BK y la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada con el virus JC. Estas infecciones a menudo están relacionadas con una carga inmunosupresora total alta y pueden conllevar a desenlaces serios o fatales, incluida la pérdida del injerto. Los médicos deben considerar las infecciones virales latentes en el diagnóstico diferencial en pacientes inmunosuprimidos con deterioro de la función renal o síntomas neurológicos.

- **Profilaxis antimicrobiana**

Se debe administrar profilaxis antimicrobiana contra neumonía por *Pneumocystis carinii* durante 1 año después del trasplante.

Se recomienda profilaxis contra citomegalovirus (CMV) durante 3 meses después del trasplante, particularmente en pacientes en mayor riesgo de infección por CMV.

- **Anticoncepción**

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se deben iniciar medidas anticonceptivas apropiadas antes de empezar el tratamiento

- Uso en pacientes en alto riesgo

La seguridad y eficacia del retiro de la ciclosporina en pacientes con trasplante renal de alto riesgo no se han estudiado adecuadamente, por lo tanto éste uso no es recomendado. Esto incluye pacientes con rechazo agudo (Grado III de Banff 93) o rechazo vascular previo al retiro de la ciclosporina, pacientes dependientes de diálisis o con creatinina sérica > 4,5 mg/dL, pacientes negros, pacientes con re-trasplante renal o con trasplantes multi-órgano, y pacientes con un panel elevado de anticuerpos reactivos.

Nuevas reacciones adversas

Reacciones Adversas Enumeradas Dentro de Cada Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC) en Orden Decreciente Según Gravedad Médica - Profilaxis del Rechazo en Trasplantes Renales (N=1501)

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento
Infecciones e Infestaciones	Sepsis; Neumonía; Infección micobacteriana (incluida tuberculosis); Pielonefritis; Infección fúngica; Infección por citomegalovirus; Herpes zóster; Infección por virus de Epstein-Barr; Infección viral; Infección bacteriana; Herpes simple; Infección del tracto urinario
Neoplasias Benignas, Malignas y sin Especificar (incluidos quistes y pólipos)	Linfoma; Melanoma maligno; Trastornos linfoproliferativos posteriores al trasplante; <u>Carcinoma neuroendocrino de la piel</u> Carcinoma de células escamosas de la piel; Carcinoma basocelular
Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático	Pancitopenia; Púrpura trombocitopénica trombótica; Síndrome urémico hemolítico;

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones Adversas Enumeradas Dentro de Cada Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC) en Orden Decreciente Según Gravedad Médica - Profilaxis del Rechazo en Trasplantes Renales (N=1501)

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento
	Neutropenia; Trombocitopenia; Anemia; Leucopenia
Trastornos del Sistema Inmunitario	Hipersensibilidad (incluidas angioedema, reacción anafiláctica y reacción anafilactoide)
Trastornos del Metabolismo y la Nutrición	Hipocalcemia; Hipofosfatemia; Hiperlipidemia (incluida hipercolesterolemia); Hiperglicemia; Hipertrigliceridemia; Retención de líquidos; Diabetes mellitus
Trastornos del Sistema Nervioso	Síndrome de encefalopatía posterior reversible; * Dolor de cabeza
Trastornos Cardíacos	Derrame Pericárdico; Taquicardia
Trastornos Vasculares	Trombosis venosa (incluida trombosis venosa profunda); Hipertensión; Linfedema; Linfocele
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos	Hemorragia pulmonar; Embolia pulmonar; Proteinosis alveolar; Neumonitis; Derrame pleural; Epistaxis
Trastornos Gastrointestinales	Pancreatitis;

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones Adversas Enumeradas Dentro de Cada Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC) en Orden Decreciente Según Gravedad Médica - Profilaxis del Rechazo en Trasplantes Renales (N=1501)

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento
	Estomatitis; Ascitis; Dolor abdominal; Estreñimiento; Diarrea; Náuseas
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo	Dermatitis exfoliativa; Vasculitis por hipersensibilidad; Erupción; Acné
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo	Osteonecrosis; Artralgia
Trastornos Renales y Urinarios	Síndrome nefrótico; Glomeruloesclerosis focal y segmentaria; Proteinuria
Trastornos del Sistema Reproductor y de las Mamas	Trastorno menstrual (incluidas amenorrea y menorragia); Quiste ovárico
Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de la Administración	Problemas de cicatrización; Edema; Edema periférico; Pirexia; Dolor
Pruebas Complementarias	Prueba anormal de la función hepática (incluidos aumento de alanina aminotransferasa y aumento de aspartato aminotransferasa); Aumento de creatinina en sangre; Aumento de lactato deshidrogenasa en sangre

*RAM identificada poscomercialización



Rapamune después del retiro de ciclosporina:

La incidencia de reacciones adversas se determinó durante 60 meses en un estudio aleatorizado, controlado, multicéntrico con 215 pacientes con trasplante renal que recibieron Rapamune como régimen de mantenimiento luego del retiro de la ciclosporina, y con 215 pacientes en terapia con Rapamune y ciclosporina. Todos los pacientes fueron tratados con corticoesteroides. El perfil de seguridad previo a la aleatorización (comienzo del retiro de la ciclosporina) fue similar al de los grupos con Rapamune 2 mg en los estudios de Rapamune en combinación con ciclosporina. Luego de la aleatorización (a los 3 meses), los pacientes a los cuales se les había retirado la ciclosporina de su terapia, experimentaron incidencias significativamente mayores de aumentos de AST/SGOT y ALT/SGPT, lesión hepática, hipopotasemia, trombocitopenia, cicatrización anormal, acné, íleo y trastorno articular. Por otra parte, la incidencia de acidosis, hipertensión, toxicidad por ciclosporina, aumento de la creatinina, función renal anormal, nefropatía tóxica, edema, hiperuricemia, gota e hiperplasia gingival, fue significativamente mayor en los pacientes que continuaron con ciclosporina que en los pacientes a los que se les había retirado la ciclosporina de la terapia. La presión arterial sistólica y diastólica promedio mejoró significativamente luego del retiro de la ciclosporina.

Después del retiro de ciclosporina (a los 60 meses), la incidencia de infección por Herpes zoster fue significativamente menor en los pacientes que recibieron Rapamune luego del retiro de ciclosporina, comparado con los pacientes que continuaron recibiendo Rapamune y ciclosporina.

En la siguiente tabla se presenta la incidencia de procesos malignos, basados en distintas categorías, que se presentaron luego del retiro de ciclosporina. La incidencia de enfermedades linfoma/ enfermedades linfoproliferativas fue similar en todos los grupos de tratamiento. En conjunto, la incidencia de malignidades, basada en el número de pacientes que habían tenido uno o más procesos malignos, fue menor en los pacientes a los cuales se les había retirado la ciclosporina que en los pacientes que estaban recibiendo Rapamune más ciclosporina (10,7% versus 15,8% respectivamente).

INCIDENCIA DE PROCESOS MALIGNOS (%) A 60 MESES POST-TRASPLANTE ^a			
Proceso Maligno ^d	No-Aleatorizado ^b (n=95)	Terapia de Rapamune [®] con Ciclosporina ^b	Terapia de Rapamune [®] Después del Retiro de Ciclosporina ^c (n=215)



		(n=215)	
Linfoma/Enfermedad linfoproliferativa	1,1	1,4	0,5
Carcinoma de piel			
No Melanocítico	5,3	8,8	7,0
Melanoma	0,0	0,5	0,5
Otros procesos malignos	5,3	7,0	3,3

- a Incluye pacientes que interrumpieron el tratamiento anticipadamente
- b Pacientes que recibieron Rapamune, ciclosporina y corticoesteroides
- c Pacientes que recibieron Rapamune y corticoesteroides
- d Pacientes que podían ser relacionados en más de una categoría

A los 60 meses, la incidencia de procesos malignos no relacionados con la piel (linfoma/ enfermedad linfoproliferativa más otro proceso maligno de la tabla anterior) fue significativamente mayor en la cohorte que continuó con ciclosporina, comparada con la cohorte en la que se retiró la ciclosporina (8,4% versus 3,8%, respectivamente). Para el cáncer de piel, el tiempo mediano de la primera ocurrencia fue significativamente prolongado (491 versus 1126 días) y cuando se tuvo en cuenta que un paciente podía tener múltiples cánceres de piel, el riesgo relativo de desarrollar cáncer de piel (RR=0,346) fue significativamente más bajo en el grupo con el retiro de ciclosporina que en el grupo que continuó la ciclosporina.

La seguridad fue evaluada en un estudio controlado que involucró 448 pacientes quienes habían recibido por lo menos una dosis del fármaco de estudio (seguridad de la población), de los cuales 224 pacientes se encontraban recibiendo por lo menos una dosis de sirolimus con tacrolimus, y 224 pacientes se encontraban recibiendo por lo menos una dosis de sirolimus con ciclosporina. En general, la incidencia y naturaleza de los eventos adversos fue similar a los observados en estudios previos de combinaciones con Rapamune. La diarrea y el herpes simple se presentaron significativamente con mayor frecuencia en los pacientes que estaban con sirolimus y tacrolimus, mientras que, la hipertensión, la cardiomegalia, el linfocele, el incremento de las concentraciones de creatinina, el acné, los trastornos del tracto urinario, quiste de ovario, y la toxicidad de los inhibidores de calcineurina fueron más significativos en los pacientes que se encontraban recibiendo sirolimus y ciclosporina. La incidencia de procesos malignos fue baja (1,3 % en cada grupo).

La seguridad en población pediátrica (<18 años de edad) receptora de trasplante renal se evaluó mediante un estudio clínico controlado, en pacientes considerados con un riesgo inmunológico alto, con antecedentes de uno o más episodios de rechazo agudo del aloinjerto y con presencia en la biopsia renal de nefropatía crónica del aloinjerto.



El uso de Rapamune en combinación con inhibidores de calcineurina y corticoesteroides fue asociado con un incremento en el riesgo asociado al deterioro de la función renal, anomalías lipídicas séricas (incluye pero no se limita al incremento del colesterol y los triglicéridos séricos), e infecciones del tracto urinario. No se ha establecido la seguridad y eficacia del cambio desde inhibidores de calcineurina a Rapamune[®] en pacientes con trasplante renal en mantenimiento. En un estudio que actualmente se lleva a cabo para evaluar la seguridad y eficacia del cambio (de 6 a 120 meses después del trasplante) desde inhibidores de calcineurina a Rapamune (niveles blanco de sirolimus de 12-20ng/mL determinados por el ensayo cromatográfico) en pacientes en mantenimiento post trasplante renal, se interrumpió el reclutamiento del subgrupo de pacientes (n=90) con tasa de filtración glomerular basal menor de 40mL/min, debido a que en este grupo de estudio de pacientes tratados con Rapamune (n=60, tiempo mediano de post-trasplante de 36 meses), presentó una mayor frecuencia de eventos adversos serios, como neumonía, rechazo agudo, pérdida de injerto y muerte.

En un estudio que evaluó la seguridad y la eficacia de la conversión de tacrolimus a Rapamune en los 3 a 5 meses posteriores al trasplante, se observó una mayor tasa de rechazo agudo y nueva aparición de diabetes mellitus después del cambio de tratamiento a Rapamune.

El uso concomitante de sirolimus con un inhibidor de calcineurina puede incrementar el riesgo de SHU/PTT/AMT inducido por el inhibidor de calcineurina.

En pacientes con funcionamiento de injerto demorado, Rapamune puede retardar la recuperación de la función renal

Enfermedad Pulmonar Intersticial

Han ocurrido algunos casos de enfermedad pulmonar intersticial (neumonitis, raramente bronquiolitis obliterante con neumonía en organización [BOOP] y fibrosis pulmonar), algunas veces fatal, sin una etiología infecciosa identificada, en pacientes que recibieron regímenes inmunosupresores con Rapamune[®]. En algunos casos la enfermedad pulmonar intersticial se resolvió con la suspensión o la reducción de la dosis de Rapamune[®]. El riesgo puede incrementarse cuando se aumentan las concentraciones de sirolimus.

- Infecciones Virales Latentes

La nefropatía asociada con el virus BK y la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) se han observado en pacientes que reciben inmunosupresores incluido



La salud
es de todos

Minsalud

Rapamune. Estas infecciones pueden estar asociadas con desenlaces serios o fatales, incluida la pérdida del implante renal.

- **Hepatotoxicidad**

Se ha reportado hepatotoxicidad, incluyendo necrosis hepática fatal en presencia de concentraciones de sirolimus elevadas (es decir, que exceden los niveles terapéuticos).

- **Cicatrización anormal**

Se ha informado cicatrización post quirúrgica anormal, dada por dehiscencia de fascias, hernia incisional y ruptura de anastomosis. (ej. heridas, vascular, vía aérea, ureteral, biliar).

- **Otra experiencia clínica**

La Azoospermia ha sido reportada con el uso de Rapamune y ha sido reversible al discontinuar el medicamento en la mayoría de los casos.

3.1.9.13. VIMPAT® 10 MG/ML SOLUCIÓN ORAL

Expediente : 20036706
Radicado : 20191131049
Fecha : 11/07/2019
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada 100 mL contiene 1000 mg de Lacosamida

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones:

Vimpat® está indicado como

- monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.
- terapia adjunta en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.

Contraindicaciones:

Acta No. 24 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





Contraindicaciones: reacciones de hipersensibilidad a la lacosamida o a cualquiera de los excipientes. Pacientes con alteraciones auriculoventriculares (segundo o tercer grado de bloqueo av).

Precauciones y advertencias:* mareo: el tratamiento con lacosamida ha sido asociado con el mareo, el cual podría aumentar con la presencia de lesiones o caídas accidentales. Por lo tanto, debe recomendarse a los pacientes que tengan precaución hasta que se familiaricen con los efectos potenciales de la medicina.

Ritmo y conducción cardíaca: en los estudios clínicos se ha observado prolongación del intervalo pr con el uso de lacosamida. Lacosamida debe ser utilizada con precaución en pacientes con problemas de conducción o enfermedad cardíaca severa, tales como historial de infarto al miocardio o insuficiencia cardíaca. [nota para países: debe incluirse un ecg antes y después del inicio del tratamiento con lacosamida.] En la experiencia post-comercialización se ha reportado un bloqueo av de segundo grado o mayor. En los ensayos controlados con placebo de lacosamida en pacientes con epilepsia no se reportó fibrilación atrial o palpitations; sin embargo, ambas situaciones se han reportado en ensayos de etiqueta abierta de epilepsia y en la experiencia post-comercialización. los pacientes deben conocer los síntomas del bloqueo av de segundo grado o mayor (e.g. Pulso lento o irregular, sensación de desorientación y desmayo) y los síntomas de fibrilación atrial y palpitations (e.g. Palpitations, pulso rápido o irregular, falta de aliento). En caso de que aparezca alguno de estos síntomas, los pacientes deben acudir con su médico.

Pensamientos y comportamiento suicida: en los pacientes tratados con agentes antiepilépticos se han reportado pensamientos y comportamiento suicida con varias indicaciones. Un meta-análisis de los ensayos aleatorios, controlado con placebo de los medicamentos antiepilépticos también mostró un aumento pequeño en el riesgo de padecer pensamientos o comportamiento suicida. El mecanismo de este riesgo no es conocido y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de que el riesgo de la lacosamida aumente. Por lo tanto, los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos de pensamiento o comportamiento suicida y debe considerarse un tratamiento adecuado. Los pacientes (y las personas que cuidan a los pacientes) deben ser aconsejados para que acudan al médico en caso de presentar signos de pensamientos o comportamiento suicida. El jarabe y la solución oral de lacosamida contienen aspartame, una fuente de fenilalanina, que podría ser dañino para las personas con fenilcetonuria

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 precauciones o advertencias

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión Junio 2019: CCDS Lacosamida c2015-034 + c2016-010 + c2017-017+c2018-009
- Información para Prescribir Versión Junio 2019 CCDS Lacosamida c2015-034+c2016-010+c2017-017+c2018-009

Nueva dosificación

Posología y administración

Posología:

- Monoterapia

Monoterapia inicial

Pacientes que actualmente no están recibiendo tratamiento con medicamentos antiepilépticos pueden iniciar la monoterapia con lacosamida.

La dosis inicial recomendada es de 100 mg dos veces al día (200 mg/día) la cual se debe aumentar a una dosis terapéutica de 150 mg dos veces al día (300 mg/día) después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis se puede incrementar adicionalmente en intervalos semanales en 50 mg dos veces al día (100 mg/día), hasta una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

- Conversión a la monoterapia

Para los pacientes que se convertirán a la monoterapia con lacosamida, la dosis inicial recomendada es de 100 mg dos veces al día (200 mg/día) la cual se debe aumentar a una dosis terapéutica de 150 mg dos veces al día (300 mg/día) después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis se puede incrementar adicionalmente en intervalos semanales en 50 mg dos veces al día (100 mg/día), hasta una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

La dosis diaria de mantenimiento recomendada se debe mantener al menos durante 3 días antes de iniciar la conversión a la monoterapia con lacosamida. Se recomienda un retiro gradual del medicamento antiepiléptico concomitante durante al menos 6 semanas. Si el

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



paciente recibe más de un medicamento antiepiléptico, los medicamentos antiepilépticos se deben retirar de forma secuencial.

No se han establecido la seguridad y eficacia de la lacosamida para la conversión simultánea a la monoterapia a partir de dos o más medicamentos antiepilépticos concomitantes.

- Terapia de adición

La dosis de inicio recomendada es de 50 mg dos veces al día, la cual deberá incrementarse a una dosis terapéutica inicial de 100 mg dos veces al día después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis de mantenimiento se puede aumentar adicionalmente en 50 mg dos veces al día cada semana, hasta un máximo recomendado de dosis diaria de 400 mg (200 mg dos veces al día).

Inicio del tratamiento con lacosamida con una dosis de carga

El tratamiento con lacosamida (monoterapia inicial, conversión a la monoterapia y terapia de adición) también se puede iniciar el tratamiento con lacosamida con una única dosis de carga de 200 mg, seguida aproximadamente 12 horas más tarde por un régimen de dosis de mantenimiento de 100 mg dos veces al día (200 mg/día). En los pacientes, se puede iniciar una dosis de carga en situaciones en las que el médico determine que está garantizada la consecución rápida de la concentración plasmática de lacosamida en el estado estacionario y el efecto terapéutico. La dosis de carga debe administrarse bajo supervisión médica teniendo en cuenta el potencial para aumentar la incidencia de reacciones adversas en el Sistema Nervioso Central (SNC). La administración de una dosis de carga no ha sido estudiada en condiciones agudas como estado epiléptico.

Dependiendo de la respuesta y la tolerabilidad, la dosis de mantenimiento puede posteriormente incrementarse en 50 mg dos veces al día cada semana, hasta una dosis diaria máxima recomendada de 400 mg (200 mg dos veces al día).

Descontinuación

De acuerdo a la práctica clínica actual, en caso de que se deba descontinuar el uso de lacosamida, se recomienda que esto sea hecho gradualmente (por ejemplo, la dosis debe irse disminuyendo en 200 mg/semana).

Método de Administración

Vimpat® se debe administrar dos veces al día.

El tratamiento con Vimpat® se puede iniciar ya sea por vía oral o por vía endovenosa.

Vimpat® puede tomarse con o sin alimentos.

Lacosamida solución oral viene con una medida dosificadora con marcas graduadas e inserto.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Poblaciones Especiales

Uso en pacientes en edad avanzada:

No es necesario realizar reducción de las dosis en pacientes de edad avanzada. La experiencia con lacosamida en pacientes de edad avanzada con epilepsia es limitada. La depuración renal disminuida que se asocia a la edad con un aumento en los niveles del Área Bajo la Curva (ABC) debe considerarse en este tipo de pacientes.

Uso en pacientes con insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal leve y moderada ($CL_{CR} > 30$ mL/min) no es necesario un ajuste de la dosis. En pacientes con una insuficiencia renal leve o moderada, se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero se debe realizar con precaución una valoración adicional de la dosis (>200 mg diarios). En pacientes con insuficiencia renal grave ($CL_{CR} \leq 30$ mL/min) y en pacientes con enfermedad renal terminal se recomienda una dosis máxima de mantenimiento de 250 mg/día. En estos pacientes, la valoración de la dosis se debe realizar con precaución. Si está indicada una dosis de carga, en la primera semana se debe usar una dosis inicial de 100 mg seguida por un régimen de 50 mg dos veces al día. En pacientes que requieran hemodiálisis se recomienda un suplemento de hasta el 50% de la dosis diaria dividida inmediatamente después de finalizar la hemodiálisis.

El tratamiento de los pacientes con enfermedad renal terminal debe hacerse con precaución debido a la escasa experiencia clínica y a la acumulación de un metabolito (sin actividad farmacológica conocida).

Uso en pacientes con insuficiencia hepática:

Se recomienda una dosis máxima de 300 mg/día para pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. El ajuste de la dosis en estos pacientes debe llevarse a cabo con precaución teniendo en cuenta la coexistencia de insuficiencia renal. Se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero se debe realizar con precaución una valoración adicional de la dosis (>200 mg diarios). No se ha evaluado la farmacocinética de lacosamida en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Lacosamida se debe administrar a pacientes con insuficiencia hepática severa sólo cuando los beneficios terapéuticos compensen los posibles riesgos, la dosificación y administración necesita ser ajustada con cuidado observando los síntomas del paciente.

Pacientes pediátricos:

El uso de lacosamida no se recomienda en niños y adolescentes menores de 16 años de edad, ya que no existen datos de eficacia y seguridad para estos grupos.

Nuevas contraindicaciones

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Reacciones de hipersensibilidad a la lacosamida o a cualquiera de los excipientes.
- Pacientes con alteraciones auriculoventriculares (bloqueo AV de segundo o tercer grado).
- Embarazo, lactancia, niños menores de 16 años.

Nuevas precauciones o advertencias

Precauciones y advertencias

Mareo: El tratamiento con lacosamida se ha asociado con mareo el cual puede incrementar la ocurrencia de lesiones de tipo accidental o caídas. Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos de realizar actividades físicas con precaución hasta que se hayan familiarizado con los efectos potenciales de este medicamento.

Ritmo y conducción cardíaca: Se ha observado prolongación del intervalo PR en estudios clínicos.

Lacosamida debe utilizarse con cuidado en pacientes con potencial arritmogénico subyacente como es el caso de pacientes con problemas conocidos de conducción cardíaca o enfermedades cardíacas severas (por ejemplo, isquemia / infarto al miocardio, insuficiencia cardíaca, enfermedad cardíaca estructural o enfermedad del sistema de conducción por canales iónicos de sodio) o en pacientes tratados con medicamentos que afectan la conducción cardíaca, incluyendo antiarrítmicos y bloqueadores de canales de sodio.

En los estudios controlados con placebo de lacosamida en pacientes con epilepsia no se reportó fibrilación auricular o flutter; sin embargo, ambas situaciones se han reportado en estudios de etiqueta abierta en epilepsia y en la experiencia post-comercialización.

En la experiencia post-comercialización se ha reportado bloqueo AV (incluyendo bloqueo AV de segundo grado o mayor). En los pacientes con potencial arritmogénico, raramente se ha reportado taquicardia ventricular. En casos raros, estos eventos han resultado en asistolia, paro cardíaco y muerte en pacientes con potencial arritmogénico subyacente.

Se debe advertir a los pacientes sobre los síntomas de la arritmia cardíaca (por ejemplo, pulso lento, rápido o irregular, palpitaciones, falta de aliento, sensación de desorientación, desmayo). Se debe instruir a los pacientes que acudan con un médico de inmediato en caso de que aparezca alguno de estos síntomas.

En los pacientes en quienes se desarrolle una arritmia cardíaca seria, se debe discontinuar la lacosamida y se deberá realizar una evaluación clínica completa del riesgo / beneficio antes de considerar la posibilidad de reiniciar la terapia.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ideas suicidas y trastornos del comportamiento: Se han reportado ideas suicidas y trastornos del comportamiento en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos en diversas indicaciones. Un meta-análisis de estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos demostró un pequeño incremento en el riesgo de ideas suicidas y trastornos del comportamiento. El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento de este tipo de riesgo con lacosamida. Por lo tanto, estos pacientes deben ser monitoreados para la detección de signos de ideas suicidas y trastornos del comportamiento y se debe considerar un tratamiento apropiado. Los pacientes (y sus cuidadores) deberán ser advertidos de buscar ayuda médica en caso de que se presenten signos de ideas suicidas o trastornos en el comportamiento.

Lacosamida solución oral contiene:

- Sorbitol (un tipo de azúcar). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.
- Sodio. Una marca de graduación de la solución oral contiene 0.31 mmol (o 7.09 mg) de sodio, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.
- Un componente llamado metilparahidroxibenzoato de sodio (E219) que puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retrasadas).
- Aspartame (E951), una fuente de fenilalanina. Esta sustancia puede ser perjudicial para las personas con fenilcetonuria (una enfermedad metabólica)

Nuevas reacciones adversas

Estudios clínicos

- Panorama General

Con base en el análisis del conjunto de datos de los estudios clínicos controlados en la terapia de adición con placebo en 1,308 pacientes con crisis parciales, un total de 61.9% de los pacientes aleatorizados a lacosamida y un 35.2% de los pacientes aleatorizados a placebo reportaron por lo menos 1 reacción adversa.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas en los pacientes tratados con lacosamida fueron mareo, cefalea, náusea y diplopía. Estas por lo general se presentaron con una intensidad de leve a moderada. Algunas de ellas estaban relacionadas con la dosis administrada y mejoraron al reducir la dosis. La incidencia y severidad de las reacciones adversas relacionadas al SNC y al tracto gastrointestinal generalmente disminuyeron con el tiempo.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En todos estos estudios controlados, la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 12.2% para los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 1.6% para los pacientes aleatorizados a placebo. La reacción adversa más común que resultó en discontinuación del tratamiento con lacosamida fue el mareo.

El perfil de seguridad de la lacosamida reportado en el estudio clínico de la conversión a la monoterapia fue similar al perfil de seguridad reportado de los estudios clínicos combinados controlados con placebo en la terapia de adición. La tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 16.2% para los pacientes asignados aleatoriamente a lacosamida a las dosis recomendadas de 300 y 400 mg/día. La reacción adversa más común que dio lugar a la suspensión de la terapia con lacosamida fue el mareo. El mareo, dolor de cabeza, náusea, somnolencia y fatiga fueron todos reportados con incidencias menores durante la fase de retiro del medicamento antiepiléptico y la fase de monoterapia en comparación con la fase de titulación.

Con base en el análisis de los datos de un estudio clínico de no-inferioridad de la monoterapia, el cual compara la lacosamida con carbamazepina de Liberación Controlada (LC), las reacciones adversas más comunes para lacosamida fueron dolor de cabeza y mareo. La tasa de discontinuación debida a las reacciones adversas fue del 10.6% para los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 15.6% para los pacientes aleatorizados a carbamazepina LC.

- Listado de Reacciones Adversas

La lista a continuación muestra las frecuencias de reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas, las cuales han sido reportadas en los estudios clínicos. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$). Dentro de cada uno de los grupos de frecuencia, los efectos no deseables se presentan en orden decreciente de seriedad.

- Trastornos psiquiátricos.
Frecuente: Depresión, estado de confusión, insomnio.
- Trastornos del sistema nervioso.
Muy frecuente: Mareo, cefalea.
Frecuente: Trastornos cognitivos, nistagmo, trastornos del balance, coordinación anormal, trastornos de la memoria, temblor, somnolencia, disartria, trastornos de la atención, hipoestesia, parestesia.
Poco frecuente: Síncope.
- Trastornos oftalmológicos.
Muy frecuente: Diplopía.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Frecuente: Visión borrosa.

- Trastornos del oído y el laberinto.
Frecuente: Vértigo, tinnitus.
- Trastornos del tracto gastrointestinal.
Muy frecuente: Náusea.
Frecuente: Vómito, constipación, flatulencia, dispepsia, boca seca, diarrea.
- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo.
Frecuente: Prurito.
- Trastornos de los tejidos músculo esquelético y conectivo.
Frecuente: Espasmos musculares.
- Trastornos generales y condiciones del sitio de administración.
Frecuente: Alteraciones de la marcha, astenia, fatiga, irritabilidad, sensación de embriaguez.
- Lesiones, envenenamiento y complicaciones de los procedimientos.
Frecuente: Caídas, laceraciones en la piel, contusión.
- Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

El uso de lacosamida está asociado con incrementos en el intervalo PR relacionados con las dosis. Pueden presentarse reacciones adversas asociadas a la prolongación del intervalo PR (por ejemplo, bloqueo aurículo ventricular, síncope, bradicardia). En los pacientes con epilepsia la incidencia de la tasa de bloqueo AV de primer grado es poco común, 0.7%, 0%, 0.5% y 0% para Vimpat® 200 mg, 400 mg, 600 mg o placebo respectivamente. No se observó bloqueo AV de segundo grado o mayor en pacientes con epilepsia tratados con lacosamida.

La tasa de incidencia de síncope en un conjunto de estudios clínicos combinados de terapia de adición es poco común y no difiere entre pacientes (n = 944) con epilepsia tratados con lacosamida (0.1%) y pacientes con epilepsia (n = 364) tratados con placebo (0.3%). En el estudio clínico de monoterapia que compara lacosamida con la carbamazepina LC, el síncope se reportó en 7/444 (1.6%) de los pacientes con lacosamida y en 1/442 (0.2%) de los pacientes con carbamazepina LC.

En los estudios clínicos a corto plazo de lacosamida en pacientes con epilepsia, no se presentaron casos de fibrilación arterial o flutter; sin embargo, ambos han sido reportados en los ensayos de epilepsia de etiqueta abierta.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En ensayos controlados con lacosamida en pacientes adultos con crisis de inicio parcial que estaban tomando de 1 a 3 medicamentos antiepilépticos concomitantes se han observado anormalidades en las pruebas de función hepática. En el 0.7% (7/935) de los pacientes tratados con lacosamida y en el 0% (0/356) de los pacientes tratados con placebo se observaron elevaciones de ALT a $\geq 3x$ ULN.

- Administración de la dosis de carga

La incidencia de reacciones adversas en el SNC, tales como mareo, puede ser mayor después de una dosis de carga.

Experiencia post-comercialización

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y mencionadas anteriormente, las siguientes reacciones adversas han sido reportadas en la experiencia post-comercialización. Los datos son insuficientes para respaldar un estimado de su incidencia en la población que va a ser tratada.

- Trastornos del sistema linfático y circulatorio.
Agranulocitosis.
- Trastornos del sistema inmune.
Reacciones de hipersensibilidad al medicamento
En pacientes tratados con algunos agentes antiepilépticos se han reportado reacciones de hipersensibilidad en múltiples órganos, también conocidas como Reacción al Medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS).
Estas reacciones son de expresión variable pero normalmente se presentan con fiebre y rash y se pueden asociar con el compromiso de diferentes órganos y sistemas. Raramente se han reportado casos potenciales con lacosamida y si se sospecha de hipersensibilidad multiorgánica, debe discontinuarse el uso de lacosamida.
- Trastornos psiquiátricos.
Intentos de suicidio, pensamientos suicidas, trastornos psicóticos, alucinación, agresión, agitación, estado eufórico.
- Trastornos del sistema nervioso.
Crisis: Se han informado muy pocos casos de empeoramiento de las crisis (incluida la aparición del estado epiléptico).
- Trastornos cardíacos.
Taquicardia ventricular, bloqueo auriculoventricular, flutter auricular, fibrilación auricular, bradicardia.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Trastornos hepatobiliares.
Pruebas de función hepática anormales, incremento en las enzimas hepáticas (> 2x LSN).
- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo.
Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, urticaria, rash.

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos

Lacosamida debe emplearse con precaución en pacientes que están recibiendo tratamiento con otros medicamentos que se saben están asociados con prolongación del PR (incluyendo medicamentos antiepilépticos bloqueadores de canales de sodio) y en pacientes tratados con medicamentos antiarrítmicos. Sin embargo, un análisis de subgrupo en estudios clínicos no identificó un incremento en la magnitud de la prolongación de PR en pacientes con administración concomitante de carbamazepina o lamotrigina.

Datos in vitro

En general los datos sugieren que lacosamida tiene un bajo potencial de interacción. Los estudios de metabolismo in vitro indican que lacosamida no induce la actividad enzimática de medicamentos que son metabolizados por el citocromo P450 y las isoformas CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 y 3A4. Lacosamida no inhibió al CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4/5 a las concentraciones plasmáticas observadas en los estudios clínicos.

Los datos in vitro sugieren que lacosamida tiene potencial de inhibir al CYP2C19 a concentraciones terapéuticas. Lacosamida no fue un sustrato o un inhibidor para la glicoproteína P.

Datos in vivo

Los datos clínicos indican que lacosamida no inhibe ni induce el CYP2C19 y 3A4. Además, un estudio de interacción con omeprazol (inhibidor CYP2C19) no mostró ningún cambio clínicamente relevante en las concentraciones de lacosamida en plasma ni un efecto inhibitorio en la farmacocinética del omeprazol.

Medicamentos antiepilépticos

En los estudios clínicos de interacción, lacosamida (400 mg/día) no afectó en forma significativa las concentraciones plasmáticas de carbamazepina (400 mg/día) ni de ácido valproico (600 mg/día). Las concentraciones plasmáticas de lacosamida tampoco se vieron afectadas por carbamazepina ni por ácido valproico.

En los estudios clínicos controlados con placebo, en pacientes con crisis parciales mostraron que las concentraciones plasmáticas en estado estable de levetiracetam, carbamazepina,

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



epóxido de carbamazepina, lamotrigina, topiramato, derivado monohidroxi (MHD) de oxcarbazepina, fenitoína, ácido valproico, fenobarbital, gabapentina, clonazepam y zonisamida no se vieron afectadas por la ingesta concomitante de lacosamida a ninguna dosis.

Un análisis de farmacocinética de la población estimó que el tratamiento concomitante con otros fármacos antiepilépticos conocidos como inductores de enzimas (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, a diferentes dosis) disminuyó en general la exposición sistémica de lacosamida en cerca del 25%.

Anticonceptivos orales

En un estudio clínico de interacción no hubo una interacción clínicamente significativa entre lacosamida (400 mg/día) y los anticonceptivos orales con etinilestradiol (0.03 mg) y levonorgestrel (0.15 mg). Las concentraciones de progesterona no se vieron afectadas cuando se co-administró este medicamento.

Otros

Los estudios clínicos de interacción mostraron que lacosamida (400 mg/día) no tuvo efecto sobre la farmacocinética de digoxina (0.5 mg una vez al día). No existe interacción clínicamente relevante entre lacosamida (400 mg/día) y metformina (500 mg tres veces al día).

Omeprazol (40 mg una vez al día) incrementó el ABC de lacosamida en un 19% (300 mg, una sola dosis) y dentro del intervalo de bioequivalencia aceptado. Por lo tanto, este efecto no se considera clínicamente significativo. Lacosamida (600 mg/día) no afectó la farmacocinética de una dosis única de omeprazol (40 mg).

La co-administración de warfarina con lacosamida no provoca un cambio clínicamente relevante en los efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de la warfarina.

Unión a proteínas

Lacosamida tiene una baja unión a proteínas de menos del 15%. Por lo tanto, las interacciones clínicamente relevantes con otros medicamentos a través de la competencia por sitios de unión a proteínas se consideran poco probables.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.9.14. PIRACETAM TABLETAS RECUBIERTAS X 800 MG

Expediente : 57697

Acta No. 24 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 : 20191122757
Fecha : 28/06/2019
Interesado : Genfar S.A.

Composición: Cada tableta contiene 800 mg de Piracetam

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Coadyuvante en el tratamiento de enfermedades degenerativas y anóxicas cerebrales y en el tratamiento de las crisis hemolíticas en la anemia de células falciformes.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento, embarazo y lactancia.

Precauciones y advertencias: adminístrese con precaución en insuficiencia renal y hepática, accidente cerebro vascular hemorrágico. Se debe utilizar con precaución después de una cirugía mayor y en aquellos con trastornos hemostáticos o hemorragia severa.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, malabsorción de glucosa o galactosa o insuficiencia de lactasa de lapp no deben tomar este medicamento.

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 precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para Prescribir Versión IP_Piracetam_T_800mg_CCSI_v1_CO

Nueva dosificación

Tratamiento de enfermedades degenerativas y anóxicas cerebrales

Iniciar el tratamiento administrando 4,8 g (6 tabletas de 800mg) al día durante las primeras semanas, para proseguir el tratamiento con una dosis de 2,4 g (3 tabletas de 800 mg) al día. Las dosis diarias de Piracetam se distribuirán en 2 - 3 tomas.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada con problemas renales se recomienda un ajuste de la dosis. Para tratamientos largos en pacientes de edad avanzada, se requiere una evaluación regular del aclaramiento de creatinina para poder ajustar la dosis en caso necesario.

Pacientes con insuficiencia renal

La dosis diaria se debe individualizar de acuerdo con la función renal del paciente.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes que padezcan únicamente insuficiencia hepática. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia hepática e insuficiencia renal se recomienda un ajuste de la dosis.

Forma de administración

Piracetam 800mg tabletas recubiertas se administra por vía oral, y puede tomarse con o sin comida. Las tabletas se tomarán con la ayuda de algún líquido.

Se recomienda repartir la dosis diaria entre 2 y 4 tomas.

Nuevas contraindicaciones

- Hipersensibilidad al piracetam u otros derivados de la pirrolidona o a cualquiera de los excipientes.
- Pacientes con hemorragia cerebral.
- Pacientes con enfermedad renal severa.
- Embarazo y lactancia

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Adminístrese con precaución en insuficiencia renal y hepática, accidente cerebro vascular hemorrágico. Se debe utilizar con precaución después de una cirugía mayor y en aquellos con trastornos hemostáticos o hemorragia severa. Debe evitarse la retirada abrupta del tratamiento en pacientes con mioclonías, ya que puede provocarse una recaída o convulsiones debido al síndrome de abstinencia.

Warfarina

Los pacientes que inician o suspenden el tratamiento con Piracetam y reciben tratamiento anticoagulante con Warfarina deben ser monitorizados el tiempo de protombina y el INR

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



periódicamente, y durante el tratamiento concomitante. En el mantenimiento del nivel de anticoagulación en el paciente, puede ser necesario ajustar la dosis de Warfarina.

Efectos sobre la agregación plaquetaria

Debido al efecto de piracetam sobre la agregación plaquetaria, se recomienda precaución en pacientes con hemorragias graves, pacientes con riesgo de hemorragias tales como úlcera gastrointestinal, pacientes con alteraciones hemostáticas, pacientes con historial de hemorragias, ACV (accidente cerebrovascular) hemorrágico, cirugía mayor incluyendo cirugía dental, y pacientes que usan anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios incluyendo dosis bajas de aspirina.

Insuficiencia Renal

Piracetam se elimina por vía renal y deben tomarse precauciones en los casos de insuficiencia renal.

En pacientes con depuración de creatinina menores a 60mL/min, se sugiere monitorizar la función renal y reducir la dosis de Piracetam y/o incrementar el intervalo de tiempo entre las dosis.

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal se sugiere ajustar la dosis. En el tratamiento a largo plazo en estos pacientes, se requiere una evaluación periódica de la depuración de creatinina para ajustar la dosis si es necesario.

Piracetam se debe administrar con precaución en pacientes con hipotiroidismo o aquellos tratados con hormonas tiroideas.

Excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, malabsorción de glucosa o galactosa o insuficiencia de lactasa de Lapp no deben tomar este medicamento

Nuevas reacciones adversas

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).

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema	No conocida	Desórdenes de la coagulación y

Acta No. 24 de 2019 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
linfático		sangrado. En altas dosis, Piracetam inhibe la agregación plaquetaria y reduce la viscosidad sanguínea.
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida	Reacción anafiláctica, hipersensibilidad.
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Nerviosismo
	Poco frecuente	Depresión, somnolencia
	No conocida	Agitación, ansiedad, confusión, alucinación, trastorno del sueño.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Hipercinesia
	Poco frecuente	Somnolencia
	No conocida	Ataxia, pérdida de equilibrio, agravamiento de la epilepsia, cefalea, insomnio, mareo, temblor, dolor de cabeza, somnolencia.
Trastornos metabólicos y nutricionales	Frecuentes	Incremento de peso
Trastornos del oído y del laberinto	No conocida	Vértigo
Trastornos gastrointestinales	No conocida	Dolor abdominal, dolor abdominal superior, diarrea, náuseas, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	No conocida	Dermatitis, prurito, urticaria, angioedema, rash.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuente	Astenia

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Warfarina

La administración concomitante de Warfarina y Piracetam genera prolongación en el tiempo de protombina.

Hormonas tiroideas

Se ha descrito con el uso concomitante de piracetam y extractos de hormonas tiroideas (T3 + T4), incremento de sus efectos centrales, con confusión, irritabilidad y trastornos del sueño.



Acenocumarol

En pacientes con trombosis venosas recurrentes graves, 9,6 g/día de piracetam no han modificado la dosis necesaria de acenocumarol para alcanzar un INR de 2,5 a 3,5, pero en comparación con los efectos del acenocumarol sólo, la adición de 9,6 g/día de piracetam han disminuido significativamente la agregación plaquetaria, la liberación de β - tromboglobulina, los niveles de fibrinógeno y los factores de von Willebrand (VIII : C; VIII : vw: Ag; VIII : vw: RCo) y la viscosidad de la sangre y el plasma.

Tener en cuenta hemorragias moderadas como hematuria y hematoma en caso de sangrado inesperado.

Piracetam tiene actividad antiplaquetaria.

Interacciones farmacocinéticas

Se espera que el potencial de interacción del fármaco debido a cambios farmacocinéticos de piracetam sea mínimo debido a que un 90% de la dosis de piracetam se excreta de forma inalterada por la orina.

In vitro, piracetam no inhibe las isoformas del citocromo P450 hepático humano CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 4A9/11 a concentraciones de 142, 426 y 1422 $\mu\text{g/ml}$.

A concentraciones de 1422 $\mu\text{g/ml}$, se observaron efectos inhibitorios menores sobre el CYP 2A6 (21%) y 3A4/5 (11%). Sin embargo, los valores de K_i para la inhibición de estas dos isoformas del CYP se encuentran probablemente por encima de 1422 $\mu\text{g/ml}$. Por lo tanto, es poco probable la interacción metabólica de piracetam con otros fármacos.

Medicamentos antiepilépticos

Una dosis diaria de 20 g de piracetam durante 4 semanas no modificó el pico y el mínimo nivel en plasma de los medicamentos antiepilépticos (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, valproato) en pacientes epilépticos que estaban recibiendo dosis estables.

Alcohol

La administración concomitante de alcohol no tuvo efectos sobre los niveles plasmáticos de piracetam y los niveles de alcohol no se modificaron con una dosis oral de 1,6 g de piracetam.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión revisora considera que se debe retirar de advertencias y precauciones “debe evitarse la retirada abrupta del tratamiento en pacientes con mioclonías, ya que puede provocarse una recaída o convulsiones debido al síndrome de abstinencia.” puesto que esa indicación no se encuentra aprobada, la sala recomienda aprobar los siguientes puntos únicamente así:

- **Modificación de dosificación**

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**

Nueva dosificación

Tratamiento de enfermedades degenerativas y anóxicas cerebrales

Iniciar el tratamiento administrando 4,8 g (6 tabletas de 800mg) al día durante las primeras semanas, para proseguir el tratamiento con una dosis de 2,4 g (3 tabletas de 800 mg) al día. Las dosis diarias de Piracetam se distribuirán en 2 - 3 tomas.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada con problemas renales se recomienda un ajuste de la dosis.

Para tratamientos largos en pacientes de edad avanzada, se requiere una evaluación regular del aclaramiento de creatinina para poder ajustar la dosis en caso necesario.

Pacientes con insuficiencia renal

La dosis diaria se debe individualizar de acuerdo con la función renal del paciente.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes que padezcan únicamente insuficiencia hepática. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia hepática e insuficiencia renal se recomienda un ajuste de la dosis.

Forma de administración

Piracetam 800mg tabletas recubiertas se administra por vía oral, y puede tomarse con o sin comida. Las tabletas se tomarán con la ayuda de algún líquido.

Se recomienda repartir la dosis diaria entre 2 y 4 tomas.

Nuevas contraindicaciones

- **Hipersensibilidad al piracetam u otros derivados de la pirrolidona o a cualquiera de los excipientes.**
- **Pacientes con hemorragia cerebral.**
- **Pacientes con enfermedad renal severa.**
- **Embarazo y lactancia**

Nuevas precauciones o advertencias

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Advertencias y precauciones especiales de empleo

Adminístrese con precaución en insuficiencia renal y hepática, accidente cerebro vascular hemorrágico. Se debe utilizar con precaución después de una cirugía mayor y en aquellos con trastornos hemostáticos o hemorragia severa.

Warfarina

Los pacientes que inician o suspenden el tratamiento con Piracetam y reciben tratamiento anticoagulante con Warfarina deben ser monitorizados el tiempo de protombina y el INR periódicamente, y durante el tratamiento concomitante. En el mantenimiento del nivel de anticoagulación en el paciente, puede ser necesario ajustar la dosis de Warfarina.

Efectos sobre la agregación plaquetaria

Debido al efecto de piracetam sobre la agregación plaquetaria, se recomienda precaución en pacientes con hemorragias graves, pacientes con riesgo de hemorragias tales como úlcera gastrointestinal, pacientes con alteraciones hemostáticas, pacientes con historial de hemorragias, ACV (accidente cerebrovascular) hemorrágico, cirugía mayor incluyendo cirugía dental, y pacientes que usan anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios incluyendo dosis bajas de aspirina.

Insuficiencia Renal

Piracetam se elimina por vía renal y deben tomarse precauciones en los casos de insuficiencia renal.

En pacientes con depuración de creatinina menores a 60mL/min, se sugiere monitorizar la función renal y reducir la dosis de Piracetam y/o incrementar el intervalo de tiempo entre las dosis.

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal se sugiere ajustar la dosis. En el tratamiento a largo plazo en estos pacientes, se requiere una evaluación periódica de la depuración de creatinina para ajustar la dosis sí es necesario.

Piracetam se debe administrar con precaución en pacientes con hipotiroidismo o aquellos tratados con hormonas tiroideas.

Excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, malabsorción de glucosa o galactosa o insuficiencia de lactasa de Lapp no deben tomar este medicamento

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas reacciones adversas

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).

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	No conocida	Desórdenes de la coagulación y sangrado. En altas dosis, Piracetam inhibe la agregación plaquetaria y reduce la viscosidad sanguínea.
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida	Reacción anafiláctica, hipersensibilidad.
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Nerviosismo
	Poco frecuente	Depresión, somnolencia
	No conocida	Agitación, ansiedad, confusión, alucinación, trastorno del sueño.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Hipercinesia
	Poco frecuente	Somnolencia
	No conocida	Ataxia, pérdida de equilibrio, agravamiento de la epilepsia, cefalea, insomnio, mareo, temblor, dolor de cabeza, somnolencia.
Trastornos metabólicos y nutricionales	Frecuentes	Incremento de peso
Trastornos del oído y del laberinto	No conocida	Vértigo
Trastornos gastrointestinales	No conocida	Dolor abdominal, dolor abdominal superior, diarrea, náuseas, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	No conocida	Dermatitis, prurito, urticaria, angioedema, rash.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuente	Astenia

Acta No. 24 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 medicamentos y otras formas de interacción

Warfarina

La administración concomitante de Warfarina y Piracetam genera prolongación en el tiempo de protombina.

Hormonas tiroideas

Se ha descrito con el uso concomitante de piracetam y extractos de hormonas tiroideas (T3 + T4), incremento de sus efectos centrales, con confusión, irritabilidad y trastornos del sueño.

Acenocumarol

En pacientes con trombosis venosas recurrentes graves, 9,6 g/día de piracetam no han modificado la dosis necesaria de acenocumarol para alcanzar un INR de 2,5 a 3,5, pero en comparación con los efectos del acenocumarol sólo, la adición de 9,6 g/día de piracetam han disminuido significativamente la agregación plaquetaria, la liberación de β - tromboglobulina, los niveles de fibrinógeno y los factores de von Willebrand (VIII : C; VIII : vw: Ag; VIII : vw: RCo) y la viscosidad de la sangre y el plasma.

Tener en cuenta hemorragias moderadas como hematuria y hematoma en caso de sangrado inesperado.

Piracetam tiene actividad antiplaquetaria.

Interacciones farmacocinéticas

Se espera que el potencial de interacción del fármaco debido a cambios farmacocinéticos de piracetam sea mínimo debido a que un 90% de la dosis de piracetam se excreta de forma inalterada por la orina.

In vitro, piracetam no inhibe las isoformas del citocromo P450 hepático humano CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 4A9/11 a concentraciones de 142, 426 y 1422 $\mu\text{g/ml}$.

A concentraciones de 1422 $\mu\text{g/ml}$, se observaron efectos inhibitorios menores sobre el CYP 2 A6 (21%) y 3 A4/5 (11%). Sin embargo, los valores de K_i para la inhibición de estas dos isoformas del CYP se encuentran probablemente por encima de 1422 $\mu\text{g/ml}$. Por lo tanto, es poco probable la interacción metabólica de piracetam con otros fármacos.

Medicamentos antiepilépticos



Una dosis diaria de 20 g de piracetam durante 4 semanas no modificó el pico y el mínimo nivel en plasma de los medicamentos antiepilépticos (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, valproato) en pacientes epilépticos que estaban recibiendo dosis estables.

Alcohol

La administración concomitante de alcohol no tuvo efectos sobre los niveles plasmáticos de piracetam y los niveles de alcohol no se modificaron con una dosis oral de 1,6 g de piracetam.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar la IPP en cuanto a advertencias y precauciones del presente concepto.

3.1.9.15. GENTAMICINA INYECTABLE 80 MG/2 ML GENTAMICINA INYECTABLE 160 MG/2 ML

Expediente : 35814 / 24061
Radicado : 20191122764 / 20191122766
Fecha : 28/06/2019
Interesado : Genfar S.A.

Composición:

- Cada ampolla por 2 mL contiene 135,593 mg de Gentamicina Sulfato apirogena equivalente a 80 mg de Gentamicina base
- Cada ampolla por 2 mL desolución inyectable contiene Gentamicina Sulfato equivalente a 160mg de Gentamicina base

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Infecciones producidas por germen sensibles a la gentamicina.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la gentamicina o a otros aminoglicósidos tratamiento previo o concomitante con medicamentos ototóxicos o nefrotóxicos recién nacidos embarazo y lactancia. Durante el tratamiento se deben controlar la función renal y auditiva especialmente en pacientes con insuficiencia renal. Adminístrese con precaución en pacientes con trastornos neurológicos. Ceñirse a la dosis y al tiempo estrictamente necesario. Contiene en su fórmula sulfito de sodio que puede causar reacciones de hipersensibilidad especialmente en asmáticos.

Acta No. 24 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 precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para Prescribir Versión IP Gentamicina inyectable V.4.0_COL

Nueva dosificación

Posología y forma de administración

Gentamicina solución inyectable puede administrarse por vía IM o IV. Se debe obtener el peso corporal del paciente antes de iniciar el tratamiento para calcular la dosis correcta. La dosis de los aminoglucósidos en pacientes obesos debe basarse en una estimación de la masa corporal magra. Es deseable limitar la duración del tratamiento con aminoglucósidos a un tiempo corto.

Pacientes con función renal normal

Adultos

La dosis recomendada de gentamicina solución inyectable para los pacientes con infecciones graves y función renal normal es de 3 mg/kg/día, administrada en tres dosis iguales cada ocho horas.

Para los pacientes con infecciones que amenazan la vida, se pueden administrar dosis de hasta 5 mg/kg/día en tres o cuatro dosis iguales. Esta dosis debe reducirse a 3 mg/kg/día, tan pronto como esté clínicamente indicado.

Es deseable medir las concentraciones séricas mínimas y máximas de gentamicina para determinar la adecuabilidad y la seguridad de la dosis. Cuando tales mediciones son factibles, deben llevarse a cabo periódicamente durante la terapia para asegurar niveles adecuados del fármaco, pero no excesivos. Por ejemplo, se espera que la concentración máxima (30 a 60 minutos después de la inyección IM) esté en el rango de 4 a 6 mcg/ml. Al monitorear las concentraciones máximas después de administración IM o IV, la dosis debe ajustarse de modo que se eviten niveles prolongados por encima de 12 mcg/mL. Al monitorear las concentraciones mínimas (justo antes de la siguiente dosis), la dosis debe ajustarse de modo que se eviten niveles por encima de 2 mcg/mL. La determinación de la adecuabilidad de un nivel sérico para un paciente particular debe tomar en consideración la susceptibilidad del

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



organismo causante, la gravedad de la infección y el estado de los mecanismos de defensa del huésped del paciente.

En pacientes con quemaduras extensas, la farmacocinética modificada puede causar concentraciones séricas reducidas de aminoglucósidos. En tales pacientes tratados con gentamicina, la medición de las concentraciones séricas se recomienda como base para el ajuste de dosis.

Niños

6 a 7,5 mg/kg/día (2 a 2,5 mg/kg administrados cada 8 horas.)

Administración intravenosa

La administración IV de gentamicina puede ser particularmente útil para el tratamiento de pacientes con septicemia bacteriana o aquellos en estado de shock. También puede ser la ruta preferida de administración para algunos pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, trastornos hematológicos, quemaduras graves o aquellos con masa muscular reducida. Para la administración IV intermitente en adultos, una dosis única de gentamicina solución inyectable puede diluirse en 50 a 200 ml de solución salina isotónica estéril o en una solución estéril de dextrosa 5% en agua.

La dosis recomendada para la administración IM y IV es idéntica.

Gentamicina solución inyectable no debe premezclarse físicamente con otros fármacos, pero debe administrarse por separado de acuerdo con la ruta recomendada de programa de administración y la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal

La dosis debe ajustarse en pacientes con insuficiencia renal para asegurar la dosis terapéuticamente adecuada, sin llegar a niveles sanguíneos excesivos. Siempre que sea posible, se debe monitorear la concentración sérica de gentamicina. Un método de ajuste de la dosis es aumentar el intervalo entre la administración de las dosis habituales. Puesto que la concentración de creatinina sérica tiene una alta correlación con la vida media en suero de gentamicina, esta prueba de laboratorio puede proporcionar orientación para el ajuste del intervalo entre las dosis. El intervalo entre dosis (en horas) se puede aproximar multiplicando el nivel de creatinina sérica (mg/100 ml) por 8. Por ejemplo, un paciente que pesa 60 kg con un nivel de creatinina sérica de 2 mg/100 ml se podría dar 60 mg (1 mg/kg) cada 16 horas (2 x 8).

En pacientes con infecciones sistémicas graves e insuficiencia renal, puede ser deseable administrar el antibiótico con más frecuencia pero en dosis reducidas. En estos pacientes, las concentraciones séricas de gentamicina deben medirse para asegurar niveles adecuados pero no excesivos. Una concentración máxima y mínima medida de forma intermitente durante la terapia proporcionará orientación óptima para el ajuste de la dosis. Después de la dosis inicial habitual, una guía aproximada para determinar la dosis reducida a intervalos de

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ocho horas es dividir la dosis normalmente recomendada por el nivel de creatinina en suero (Tabla 1). Por ejemplo, después de una dosis inicial de 60 mg (1 mg/kg), un paciente que pesa 60 kg con un nivel de creatinina sérica de 2 mg/100 ml se podría dar 30 mg cada ocho horas ($60 \div 2$). Cabe señalar que el estado de la función renal puede estar cambiando en el transcurso del proceso infeccioso.

Es importante reconocer que el deterioro de la función renal puede requerir una mayor reducción en la dosis de la indicada en las directrices anteriores para los pacientes con insuficiencia renal estable.

Tabla 1: Guía para ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (Dosis a intervalos de 8 horas después de la dosis usual inicial)

Creatinina sérica (mg %)	Tasa aproximada de depuración de creatinina (mL/min/1,73 m ²)	Porcentaje de la dosis usual
≤1	> 100	100
1,1 – 1,3	70 - 100	80
1,4 – 1,6	55 – 70	65
1,7 – 1,9	45 – 55	55
2 – 2,2	40 – 45	50
2,3 – 2,5	35 – 40	40
2,6 – 3	30 – 35	35
3,1 – 3,5	25 – 30	30
3,6 – 4	20 – 25	25
4,1 – 5,1	15 – 20	20
5,2 – 6,6	10 – 15	15
6,7 – 8	< 10	10

En adultos con insuficiencia renal sometidos a hemodiálisis, la cantidad de gentamicina eliminada de la sangre puede variar dependiendo de varios factores, incluyendo el método de diálisis utilizado. Una hemodiálisis de ocho horas puede reducir las concentraciones séricas de gentamicina en aproximadamente un 50%. La dosis recomendada al final de cada periodo de diálisis es de 1 a 1,7 mg/kg, dependiendo de la gravedad de la infección. En los niños, se puede administrar una dosis de 2 mg/kg.

Los horarios de dosificación anteriores no pretenden ser recomendaciones rígidas, pero se ofrecen como guías para la dosis cuando la medición de la concentración sérica de gentamicina no es factible.

Una variedad de métodos están disponibles para medir las concentraciones de gentamicina en los fluidos corporales; estos incluyen técnicas microbiológicas, enzimáticas y radioinmunoensayo.



Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración, siempre que permitan la solución y el envase.

Recomendaciones de monitoreo

Se recomienda el monitoreo y seguimiento de la concentración sérica de gentamicina, especialmente en ancianos, recién nacidos y en pacientes con insuficiencia renal. Las muestras se toman al final de un intervalo de dosificación (nivel mínimo). Los niveles mínimos no deben exceder 1 µg/ml para una dosis diaria y 2 µg/ml cuando se administra gentamicina dos veces al día.

Nuevas contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la Gentamicina, a cualquiera de los excipientes del producto o a otros aminoglucósidos.
- Tratamiento previo o concomitante con medicamentos oto o nefrotóxicos.
- Miastenia gravis
- Recién nacidos, ancianos.
- Embarazo y lactancia

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Durante el tratamiento se deben controlar las funciones renal y auditiva especialmente en pacientes con insuficiencia renal.

Se ha notificado ototoxicidad (incluida la pérdida auditiva irreversible) después del uso de aminoglucósidos, incluida la gentamicina. Los factores de riesgo importantes incluyen insuficiencia renal, dosis altas, duración prolongada del tratamiento y edad (neonato/lactante, anciano). Debido al potencial de ototoxicidad, se recomienda el control de la función del vestíbulo y la cóclea antes, durante y poco después del tratamiento.

Se recomienda el monitoreo de la función hepática antes, durante y después del tratamiento.

Adminístrese con precaución en pacientes con trastornos neurológicos. Ceñirse a la dosis y al tiempo estrictamente necesario.

Se observó un aumento de la mortalidad en neonatos / niños (hasta 1 año de edad) que recibieron gentamicina solución inyectable intraventricularmente.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La prescripción de Gentamicina solución inyectable en ausencia de una infección bacteriana demostrada o una indicación profiláctica, es poco probable que proporcione un beneficio para el paciente y puede aumentar el riesgo de desarrollar bacterias resistentes a los fármacos.

Antibióticos neurotóxicos y nefrotóxicos pueden ser absorbidos casi por completo en las superficies del cuerpo (excepto la vejiga urinaria) después de la irrigación local y después de la aplicación tópica durante los procedimientos quirúrgicos. Los posibles efectos tóxicos de los antibióticos administrados de esta manera (bloqueo neuromuscular, parálisis respiratoria, nefrotoxicidad y otro) deberán ser considerados.

La posibilidad de que estos fenómenos ocurran en el hombre se debe considerar si los aminoglucósidos se administran por cualquier vía a pacientes que reciben anestesia, o para pacientes que reciben agentes bloqueadores neuromusculares, como la succinilcolina, tubocurarina o decametonio, o en pacientes que reciben transfusiones masivas de sangre anticoagulado con citrato . Si se produce un bloqueo neuromuscular, sales de calcio pueden revertirla.

Gentamicina debe utilizarse con precaución en condiciones caracterizadas por debilidad muscular.

Debido al riesgo potencial de insuficiencia renal aguda, se recomienda el control de la función renal antes, durante y después del tratamiento.

El aumento de la nefrotoxicidad se ha reportado después de la administración concomitante de antibióticos aminoglucósidos y cefalosporinas.

Los aminoglucósidos se deben utilizar con precaución en pacientes con trastornos neuromusculares, como la miastenia gravis o parkinsonismo, ya que estos fármacos pueden agravar la debilidad muscular debido a sus potenciales efectos curare en la unión neuromuscular. Durante o después de la terapia, parestesias, tetania, signos de Chvostek, Trousseau positivos, y confusión mental se han descrito en pacientes con hipomagnesemia, hipocalcemia e hipopotasemia. Cuando esto ha ocurrido en los lactantes, tetania y debilidad muscular se ha descrito. Tanto los adultos como los recién nacidos requirieron terapia correctiva electrolito.

Los pacientes ancianos pueden tener una reducción de la función renal que puede no ser evidente en los resultados de las pruebas de detección de rutina, tales como BUN o creatinina sérica. La determinación del aclaramiento de creatinina puede ser más útil. Monitoreo de la función renal durante el tratamiento con gentamicina, al igual que con otros aminoglucósidos, es particularmente importante en este tipo de pacientes. Un síndrome de Fanconi, con aminoaciduria y la acidosis metabólica se ha informado en algunos adultos y bebés que son inyecciones de gentamicina dado.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Alergenicidad cruzada entre los aminoglucósidos se ha demostrado.

Los pacientes deben estar bien hidratados durante el tratamiento.

Aunque la mezcla in vitro de la gentamicina y la carbenicilina resulta en una inactivación rápida y significativa de la gentamicina, esta interacción no se ha demostrado en pacientes con función renal normal que recibieron ambos fármacos por diferentes vías de administración. Una reducción en el suero gentamicina vida media ha sido reportada en pacientes con insuficiencia renal grave que reciben de forma concomitante con carbenicilina gentamicina.

El tratamiento con gentamicina puede producir un sobrecrecimiento de organismos no susceptibles. Si esto ocurre, el tratamiento adecuado se indica.

Advertencia sobre excipientes

Este medicamento contiene metilparabeno y propilparabeno. Puede producir reacciones alérgicas y excepcionalmente broncoespasmo.

Este medicamento contiene sodio. Debe tenerse en cuenta en los pacientes con una dieta baja en sodio.

Este medicamento contiene Metabisulfito de sodio. Puede producir reacciones alérgicas graves y broncoespasmo (sensación repentina de ahogo), especialmente en pacientes asmáticos.

Este medicamento contiene Metilparabeno y propilparabeno. Puede producir reacciones alérgicas, y excepcionalmente broncoespasmo.

Nuevas reacciones adversas

Nefrotoxicidad

Se han notificado efectos adversos renales, como lo demuestra la presencia de células o proteínas en la orina o por el aumento de BUN, NPN, la creatinina sérica u oliguria. Ocurren con mayor frecuencia en pacientes con antecedentes de insuficiencia renal (especialmente si se requiere diálisis) y en pacientes tratados durante períodos prolongados o con dosis mayores de las recomendadas. Los efectos renales y urinarios también incluyen falla renal aguda, síndrome de Fanconi (adquirido), nefrotoxicidad (usualmente reversible).

Neurotoxicidad

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han reportado efectos adversos graves en ambas ramas vestibulares y auditivas del octavo nervio, principalmente en pacientes con insuficiencia renal (especialmente si se requiere hemodiálisis) y en pacientes tratados con dosis altas y/o en terapia prolongada. Los síntomas incluyen mareos, vértigo, tinnitus, ruidos en los oídos y pérdida de audición, los cuales, al igual que con otros aminoglucósidos, pueden ser irreversibles. La pérdida de audición por lo general se manifiesta inicialmente por la disminución de la agudeza a los tonos altos. Otros factores que pueden aumentar el riesgo de toxicidad incluyen una dosis excesiva, deshidratación y exposición previa a otros fármacos ototóxicos.

Se ha reportado neuropatía periférica o encefalopatía, que incluye adormecimiento, hormigueo en la piel, contracciones musculares, convulsiones, neurotoxicidad central, y un síndrome similar a miastenia gravis.

El riesgo de reacciones tóxicas es bajo en pacientes con función renal normal que no reciben gentamicina en dosis altas o durante períodos de tiempo más largos de lo recomendado.

Otras reacciones adversas posiblemente relacionadas con la gentamicina incluyen: depresión respiratoria, letargo, confusión, depresión mental y alucinaciones, alteraciones visuales, disminución del apetito, pérdida de peso, hipotensión e hipertensión; erupción cutánea, picor, rash, urticaria, prurito, ardor generalizado, edema laríngeo, reacciones anafilácticas (incluyendo shock anafiláctico), hipersensibilidad, fiebre y dolor de cabeza; náuseas, vómitos, aumento de la salivación y estomatitis; púrpura, seudotumor cerebral, síndrome orgánico cerebral agudo, fibrosis pulmonar, alopecia, dolor en las articulaciones, hepatomegalia y esplenomegalia transitoria.

Anormalidades en las pruebas de laboratorio posiblemente relacionados con gentamicina incluyen: niveles de transaminasas séricas (AST, ALT), LDH sérica y bilirrubina aumentados; disminución del calcio sérico, magnesio (en tratamientos prolongados), sodio y potasio; anemia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis transitoria, eosinofilia, aumento y disminución del recuento de reticulocitos y trombocitopenia. Aunque las anomalías en las pruebas de laboratorio clínico pueden ser hallazgos aislados, también pueden estar asociados con signos y síntomas clínicamente relacionados. Por ejemplo, la tetania y la debilidad muscular pueden estar asociadas con hipomagnesemia, hipocalcemia e hipopotasemia.

Ha habido informes ocasionales de dolor en el sitio de inyección. Raramente se ha comunicado atrofia subcutánea o necrosis grasa que sugiere irritación local.

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El uso de otros fármacos nefrotóxicos (incluyendo otros aminoglucósidos, vancomicina, algunas cefalosporinas, anfotericina B, ciclosporina, cisplatino y fludarabina), o de fármacos

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



potencialmente ototóxicos tales como ácido etacrínico y posiblemente furosemida, puede aumentar el riesgo de toxicidad de los aminoglucósidos. Se debe evitar la administración de gentamicina con estos fármacos. Se ha sugerido que el uso de un antiemético tal como dimenhidrinato puede enmascarar los primeros síntomas de ototoxicidad vestibular. También se requiere atención si se utilizan otros medicamentos con una acción bloqueante neuromuscular. Las propiedades bloqueantes neuromusculares de los aminoglucósidos pueden ser suficientes para provocar depresión respiratoria grave en los pacientes que reciben anestesia general u opiáceos.

Se ha reportado aumento de la nefrotoxicidad después de la administración concomitante de antibióticos aminoglucósidos y cefalosporinas. Cualquier riesgo de nefrotoxicidad de las cefalosporinas, en particular de la cefaloridina, puede incrementarse en presencia de la gentamicina. En consecuencia, si se usa esta combinación, se recomienda el monitoreo de la función renal.

El uso concomitante de la gentamicina con diuréticos potentes, como el ácido etacrínico o furosemida, se debe evitar ya que ciertos diuréticos por sí mismos pueden causar ototoxicidad. Además, cuando se administra por vía intravenosa, los diuréticos pueden aumentar la toxicidad de los aminoglucósidos, alterando la concentración de antibiótico en suero y tejido.

La indometacina posiblemente incrementa las concentraciones plasmáticas de la gentamicina en neonatos.

El uso concomitante con anticoagulantes orales puede incrementar los niveles de trombina y el riesgo de sangrado.

Se ha notificado bloqueo neuromuscular y depresión o parálisis respiratoria con la administración de aminoglucósidos en pacientes que han recibido relajantes musculares del tipo curare durante la anestesia.

El uso concomitante de gentamicina con fármacos con efectos de bloqueo neuromuscular, como la toxina botulínica, puede aumentar el riesgo de bloqueo neuromuscular.

Los aminoglucósidos, como la gentamicina, pueden actuar como bloqueadores neuromusculares y por lo tanto pueden antagonizar los efectos de la neostigmina o piridostigmina.

Hay una posibilidad teórica de que los efectos antibacterianos de los aminoglucósidos puedan verse reducidos por antibacterianos bacteriostáticos, pero tales combinaciones se han utilizado con éxito en la práctica.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Puesto que los aminoglucósidos han demostrado ser incompatibles con algunos beta lactámicos in vitro, estos antibacterianos deben administrarse por separado si ambos son necesarios; sólo se ha reportado antagonismo in vivo en algunos pacientes con insuficiencia renal grave, en los que se redujo la actividad de los aminoglucósidos. Los aminoglucósidos tienen una actividad sinérgica con algunos beta lactámicos in vivo.

La excreción renal de zalcitabina se puede reducir por aminoglucósidos.

El uso concomitante de bifosfonatos y aminoglucósidos puede inducir hipocalcemia por diferentes mecanismos y los efectos de ambos fármacos pueden persistir por varias semanas. Se debe tener precaución en caso que sea necesario administrarlos simultáneamente.

La gentamicina puede inhibir la actividad de α -galactosidasa y no debe ser utilizado con agalsidasa alfa o beta.

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Información para Prescribir Versión IP Gentamicina inyectable V.4.0_COL**

Nueva dosificación

Posología y forma de administración

Gentamicina solución inyectable puede administrarse por vía IM o IV. Se debe obtener el peso corporal del paciente antes de iniciar el tratamiento para calcular la dosis correcta. La dosis de los aminoglucósidos en pacientes obesos debe basarse en una estimación de la masa corporal magra. Es deseable limitar la duración del tratamiento con aminoglucósidos a un tiempo corto.

Pacientes con función renal normal

Adultos

La dosis recomendada de gentamicina solución inyectable para los pacientes con infecciones graves y función renal normal es de 3 mg/kg/día, administrada en tres dosis iguales cada ocho horas.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para los pacientes con infecciones que amenazan la vida, se pueden administrar dosis de hasta 5 mg/kg/día en tres o cuatro dosis iguales. Esta dosis debe reducirse a 3 mg/kg/día, tan pronto como esté clínicamente indicado.

Es deseable medir las concentraciones séricas mínimas y máximas de gentamicina para determinar la adecuabilidad y la seguridad de la dosis. Cuando tales mediciones son factibles, deben llevarse a cabo periódicamente durante la terapia para asegurar niveles adecuados del fármaco, pero no excesivos. Por ejemplo, se espera que la concentración máxima (30 a 60 minutos después de la inyección IM) esté en el rango de 4 a 6 mcg/ml. Al monitorear las concentraciones máximas después de administración IM o IV, la dosis debe ajustarse de modo que se evitan niveles prolongados por encima de 12 mcg/mL. Al monitorear las concentraciones mínimas (justo antes de la siguiente dosis), la dosis debe ajustarse de modo que se evitan niveles por encima de 2 mcg/mL. La determinación de la adecuabilidad de un nivel sérico para un paciente particular debe tomar en consideración la susceptibilidad del organismo causante, la gravedad de la infección y el estado de los mecanismos de defensa del huésped del paciente.

En pacientes con quemaduras extensas, la farmacocinética modificada puede causar concentraciones séricas reducidas de aminoglucósidos. En tales pacientes tratados con gentamicina, la medición de las concentraciones séricas se recomienda como base para el ajuste de dosis.

Niños

6 a 7,5 mg/kg/día (2 a 2,5 mg/kg administrados cada 8 horas.)

Administración intravenosa

La administración IV de gentamicina puede ser particularmente útil para el tratamiento de pacientes con septicemia bacteriana o aquellos en estado de shock. También puede ser la ruta preferida de administración para algunos pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, trastornos hematológicos, quemaduras graves o aquellos con masa muscular reducida. Para la administración IV intermitente en adultos, una dosis única de gentamicina solución inyectable puede diluirse en 50 a 200 ml de solución salina isotónica estéril o en una solución estéril de dextrosa 5% en agua.

La dosis recomendada para la administración IM y IV es idéntica.

Gentamicina solución inyectable no debe premezclarse físicamente con otros fármacos, pero debe administrarse por separado de acuerdo con la ruta recomendada de programa de administración y la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal

La dosis debe ajustarse en pacientes con insuficiencia renal para asegurar la dosis terapéuticamente adecuada, sin llegar a niveles sanguíneos excesivos. Siempre que

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sea posible, se debe monitorear la concentración sérica de gentamicina. Un método de ajuste de la dosis es aumentar el intervalo entre la administración de las dosis habituales. Puesto que la concentración de creatinina sérica tiene una alta correlación con la vida media en suero de gentamicina, esta prueba de laboratorio puede proporcionar orientación para el ajuste del intervalo entre las dosis. El intervalo entre dosis (en horas) se puede aproximar multiplicando el nivel de creatinina sérica (mg/100 ml) por 8. Por ejemplo, un paciente que pesa 60 kg con un nivel de creatinina sérica de 2 mg/100 ml se podría dar 60 mg (1 mg/kg) cada 16 horas (2 x 8).

En pacientes con infecciones sistémicas graves e insuficiencia renal, puede ser deseable administrar el antibiótico con más frecuencia pero en dosis reducidas. En estos pacientes, las concentraciones séricas de gentamicina deben medirse para asegurar niveles adecuados pero no excesivos. Una concentración máxima y mínima medida de forma intermitente durante la terapia proporcionará orientación óptima para el ajuste de la dosis. Después de la dosis inicial habitual, una guía aproximada para determinar la dosis reducida a intervalos de ocho horas es dividir la dosis normalmente recomendada por el nivel de creatinina en suero (Tabla 1). Por ejemplo, después de una dosis inicial de 60 mg (1 mg/kg), un paciente que pesa 60 kg con un nivel de creatinina sérica de 2 mg/100 ml se podría dar 30 mg cada ocho horas ($60 \div 2$). Cabe señalar que el estado de la función renal puede estar cambiando en el transcurso del proceso infeccioso.

Es importante reconocer que el deterioro de la función renal puede requerir una mayor reducción en la dosis de la indicada en las directrices anteriores para los pacientes con insuficiencia renal estable.

Tabla 1: Guía para ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (Dosis a intervalos de 8 horas después de la dosis usual inicial)

Creatinina sérica (mg %)	Tasa aproximada de depuración de creatinina (mL/min/1,73 m ²)	Porcentaje de la dosis usual
≤1	> 100	100
1,1 – 1,3	70 - 100	80
1,4 – 1,6	55 – 70	65
1,7 – 1,9	45 – 55	55
2 – 2,2	40 – 45	50
2,3 – 2,5	35 – 40	40
2,6 – 3	30 – 35	35
3,1 – 3,5	25 – 30	30
3,6 – 4	20 – 25	25
4,1 – 5,1	15 – 20	20
5,2 – 6,6	10 – 15	15

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



6,7 – 8

< 10

10

En adultos con insuficiencia renal sometidos a hemodiálisis, la cantidad de gentamicina eliminada de la sangre puede variar dependiendo de varios factores, incluyendo el método de diálisis utilizado. Una hemodiálisis de ocho horas puede reducir las concentraciones séricas de gentamicina en aproximadamente un 50%. La dosis recomendada al final de cada periodo de diálisis es de 1 a 1,7 mg/kg, dependiendo de la gravedad de la infección. En los niños, se puede administrar una dosis de 2 mg/kg.

Los horarios de dosificación anteriores no pretenden ser recomendaciones rígidas, pero se ofrecen como guías para la dosis cuando la medición de la concentración sérica de gentamicina no es factible.

Una variedad de métodos están disponibles para medir las concentraciones de gentamicina en los fluidos corporales; estos incluyen técnicas microbiológicas, enzimáticas y radioinmunoensayo.

Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración, siempre que permitan la solución y el envase.

Recomendaciones de monitoreo

Se recomienda el monitoreo y seguimiento de la concentración sérica de gentamicina, especialmente en ancianos, recién nacidos y en pacientes con insuficiencia renal. Las muestras se toman al final de un intervalo de dosificación (nivel mínimo). Los niveles mínimos no deben exceder 1 µg/ml para una dosis diaria y 2 µg/ml cuando se administra gentamicina dos veces al día.

Nuevas contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la Gentamicina, a cualquiera de los excipientes del producto o a otros aminoglicósidos.
- Tratamiento previo o concomitante con medicamentos oto o nefrotóxicos.
- Miastenia gravis
- Recién nacidos, ancianos.
- Embarazo y lactancia

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante el tratamiento se deben controlar las funciones renal y auditiva especialmente en pacientes con insuficiencia renal.

Se ha notificado ototoxicidad (incluida la pérdida auditiva irreversible) después del uso de aminoglucósidos, incluida la gentamicina. Los factores de riesgo importantes incluyen insuficiencia renal, dosis altas, duración prolongada del tratamiento y edad (neonato/lactante, anciano). Debido al potencial de ototoxicidad, se recomienda el control de la función del vestíbulo y la cóclea antes, durante y poco después del tratamiento.

Se recomienda el monitoreo de la función hepática antes, durante y después del tratamiento.

Adminístrese con precaución en pacientes con trastornos neurológicos. Ceñirse a la dosis y al tiempo estrictamente necesario.

Se observó un aumento de la mortalidad en neonatos / niños (hasta 1 año de edad) que recibieron gentamicina solución inyectable intraventricularmente.

La prescripción de Gentamicina solución inyectable en ausencia de una infección bacteriana demostrada o una indicación profiláctica, es poco probable que proporcione un beneficio para el paciente y puede aumentar el riesgo de desarrollar bacterias resistentes a los fármacos.

Antibióticos neurotóxicos y nefrotóxicos pueden ser absorbidos casi por completo en las superficies del cuerpo (excepto la vejiga urinaria) después de la irrigación local y después de la aplicación tópica durante los procedimientos quirúrgicos. Los posibles efectos tóxicos de los antibióticos administrados de esta manera (bloqueo neuromuscular, parálisis respiratoria, nefrotoxicidad y otro) deberán ser considerados.

La posibilidad de que estos fenómenos ocurran en el hombre se debe considerar si los aminoglucósidos se administran por cualquier vía a pacientes que reciben anestesia, o para pacientes que reciben agentes bloqueadores neuromusculares, como la succinilcolina, tubocurarina o decametonio, o en pacientes que reciben transfusiones masivas de sangre anticoagulada con citrato . Si se produce un bloqueo neuromuscular, sales de calcio pueden revertirla.

Gentamicina debe utilizarse con precaución en condiciones caracterizadas por debilidad muscular.

Debido al riesgo potencial de insuficiencia renal aguda, se recomienda el control de la función renal antes, durante y después del tratamiento.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El aumento de la nefrotoxicidad se ha reportado después de la administración concomitante de antibióticos aminoglucósidos y cefalosporinas.

Los aminoglucósidos se deben utilizar con precaución en pacientes con trastornos neuromusculares, como la miastenia gravis o parkinsonismo, ya que estos fármacos pueden agravar la debilidad muscular debido a sus potenciales efectos curare en la unión neuromuscular. Durante o después de la terapia, parestesias, tetania, signos de Chvostek, Trousseau positivos, y confusión mental se han descrito en pacientes con hipomagnesemia, hipocalcemia e hipopotasemia. Cuando esto ha ocurrido en los lactantes, tetania y debilidad muscular se ha descrito. Tanto los adultos como los recién nacidos requirieron terapia correctiva electrolito.

Los pacientes ancianos pueden tener una reducción de la función renal que puede no ser evidente en los resultados de las pruebas de detección de rutina, tales como BUN o creatinina sérica. La determinación del aclaramiento de creatinina puede ser más útil. Monitoreo de la función renal durante el tratamiento con gentamicina, al igual que con otros aminoglucósidos, es particularmente importante en este tipo de pacientes. Un síndrome de Fanconi, con aminoaciduria y la acidosis metabólica se ha informado en algunos adultos y bebés que son inyecciones de gentamicina dado.

Alergicidad cruzada entre los aminoglucósidos se ha demostrado.

Los pacientes deben estar bien hidratados durante el tratamiento.

Aunque la mezcla in vitro de la gentamicina y la carbenicilina resulta en una inactivación rápida y significativa de la gentamicina, esta interacción no se ha demostrado en pacientes con función renal normal que recibieron ambos fármacos por diferentes vías de administración. Una reducción en el suero gentamicina vida media ha sido reportada en pacientes con insuficiencia renal grave que reciben de forma concomitante con carbenicilina gentamicina.

El tratamiento con gentamicina puede producir un sobrecrecimiento de organismos no susceptibles. Si esto ocurre, el tratamiento adecuado se indica.

Advertencia sobre excipientes

Este medicamento contiene metilparabeno y propilparabeno. Puede producir reacciones alérgicas y excepcionalmente broncoespasmo.

Este medicamento contiene sodio. Debe tenerse en cuenta en los pacientes con una dieta baja en sodio.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Este medicamento contiene Metabisulfito de sodio. Puede producir reacciones alérgicas graves y broncoespasmo (sensación repentina de ahogo), especialmente en pacientes asmáticos.

Este medicamento contiene Metilparabeno y propilparabeno. Puede producir reacciones alérgicas, y excepcionalmente broncoespasmo.

Nuevas reacciones adversas

Nefrotoxicidad

Se han notificado efectos adversos renales, como lo demuestra la presencia de células o proteínas en la orina o por el aumento de BUN, NPN, la creatinina sérica u oliguria. Ocurren con mayor frecuencia en pacientes con antecedentes de insuficiencia renal (especialmente si se requiere diálisis) y en pacientes tratados durante períodos prolongados o con dosis mayores de las recomendadas. Los efectos renales y urinarios también incluyen falla renal aguda, síndrome de Fanconi (adquirido), nefrotoxicidad (usualmente reversible).

Neurotoxicidad

Se han reportado efectos adversos graves en ambas ramas vestibulares y auditivas del octavo nervio, principalmente en pacientes con insuficiencia renal (especialmente si se requiere hemodiálisis) y en pacientes tratados con dosis altas y/o en terapia prolongada. Los síntomas incluyen mareos, vértigo, tinnitus, ruidos en los oídos y pérdida de audición, los cuales, al igual que con otros aminoglucósidos, pueden ser irreversibles. La pérdida de audición por lo general se manifiesta inicialmente por la disminución de la agudeza a los tonos altos. Otros factores que pueden aumentar el riesgo de toxicidad incluyen una dosis excesiva, deshidratación y exposición previa a otros fármacos ototóxicos.

Se ha reportado neuropatía periférica o encefalopatía, que incluye adormecimiento, hormigueo en la piel, contracciones musculares, convulsiones, neurotoxicidad central, y un síndrome similar a miastenia gravis.

El riesgo de reacciones tóxicas es bajo en pacientes con función renal normal que no reciben gentamicina en dosis altas o durante períodos de tiempo más largos de lo recomendado.

Otras reacciones adversas posiblemente relacionadas con la gentamicina incluyen: depresión respiratoria, letargo, confusión, depresión mental y alucinaciones, alteraciones visuales, disminución del apetito, pérdida de peso, hipotensión e hipertensión; erupción cutánea, picor, rash, urticaria, prurito, ardor generalizado,

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



edema laríngeo, reacciones anafilácticas (incluyendo shock anafiláctico), hipersensibilidad, fiebre y dolor de cabeza; náuseas, vómitos, aumento de la salivación y estomatitis; púrpura, seudotumor cerebral, síndrome orgánico cerebral agudo, fibrosis pulmonar, alopecia, dolor en las articulaciones, hepatomegalia y esplenomegalia transitoria.

Anormalidades en las pruebas de laboratorio posiblemente relacionados con gentamicina incluyen: niveles de transaminasas séricas (AST, ALT), LDH sérica y bilirrubina aumentados; disminución del calcio sérico, magnesio (en tratamientos prolongados), sodio y potasio; anemia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis transitoria, eosinofilia, aumento y disminución del recuento de reticulocitos y trombocitopenia. Aunque las anomalías en las pruebas de laboratorio clínico pueden ser hallazgos aislados, también pueden estar asociados con signos y síntomas clínicamente relacionados. Por ejemplo, la tetania y la debilidad muscular pueden estar asociadas con hipomagnesemia, hipocalcemia e hipopotasemia.

Ha habido informes ocasionales de dolor en el sitio de inyección. Raramente se ha comunicado atrofia subcutánea o necrosis grasa que sugiere irritación local.

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El uso de otros fármacos nefrotóxicos (incluyendo otros aminoglucósidos, vancomicina, algunas cefalosporinas, anfotericina B, ciclosporina, cisplatino y fludarabina), o de fármacos potencialmente ototóxicos tales como ácido etacrínico y posiblemente furosemida, puede aumentar el riesgo de toxicidad de los aminoglucósidos. Se debe evitar la administración de gentamicina con estos fármacos. Se ha sugerido que el uso de un antiemético tal como dimenhidrinato puede enmascarar los primeros síntomas de ototoxicidad vestibular. También se requiere atención si se utilizan otros medicamentos con una acción bloqueante neuromuscular. Las propiedades bloqueantes neuromusculares de los aminoglucósidos pueden ser suficientes para provocar depresión respiratoria grave en los pacientes que reciben anestesia general u opiáceos.

Se ha reportado aumento de la nefrotoxicidad después de la administración concomitante de antibióticos aminoglucósidos y cefalosporinas. Cualquier riesgo de nefrotoxicidad de las cefalosporinas, en particular de la cefaloridina, puede incrementarse en presencia de la gentamicina. En consecuencia, si se usa esta combinación, se recomienda el monitoreo de la función renal.

El uso concomitante de la gentamicina con diuréticos potentes, como el ácido etacrínico o furosemida, se debe evitar ya que ciertos diuréticos por sí mismos pueden

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



causar ototoxicidad. Además, cuando se administra por vía intravenosa, los diuréticos pueden aumentar la toxicidad de los aminoglucósidos, alterando la concentración de antibiótico en suero y tejido.

La indometacina posiblemente incrementa las concentraciones plasmáticas de la gentamicina en neonatos.

El uso concomitante con anticoagulantes orales puede incrementar los niveles de trombina y el riesgo de sangrado.

Se ha notificado bloqueo neuromuscular y depresión o parálisis respiratoria con la administración de aminoglucósidos en pacientes que han recibido relajantes musculares del tipo curare durante la anestesia.

El uso concomitante de gentamicina con fármacos con efectos de bloqueo neuromuscular, como la toxina botulínica, puede aumentar el riesgo de bloqueo neuromuscular.

Los aminoglucósidos, como la gentamicina, pueden actuar como bloqueadores neuromusculares y por lo tanto pueden antagonizar los efectos de la neostigmina o piridostigmina.

Hay una posibilidad teórica de que los efectos antibacterianos de los aminoglucósidos puedan verse reducidos por antibacterianos bacteriostáticos, pero tales combinaciones se han utilizado con éxito en la práctica.

Puesto que los aminoglucósidos han demostrado ser incompatibles con algunos beta lactámicos in vitro, estos antibacterianos deben administrarse por separado si ambos son necesarios; sólo se ha reportado antagonismo in vivo en algunos pacientes con insuficiencia renal grave, en los que se redujo la actividad de los aminoglucósidos. Los aminoglucósidos tienen una actividad sinérgica con algunos beta lactámicos in vivo.

La excreción renal de zalcitabina se puede reducir por aminoglucósidos.

El uso concomitante de bifosfonatos y aminoglucósidos puede inducir hipocalcemia por diferentes mecanismos y los efectos de ambos fármacos pueden persistir por varias semanas. Se debe tener precaución en caso que sea necesario administrarlos simultáneamente.

La gentamicina puede inhibir la actividad de α -galactosidasa y no debe ser utilizado con agalsidasa alfa o beta.



La salud
es de todos

Minsalud

3.1.9.16. FLAGYL® INYECTABLE

Expediente : 19926333
Radicado : 20191122784
Fecha : 28/06/2019
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A

Composición: Cada mL contiene 5 mg de Metronidazol

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de las infecciones quirúrgicas causadas por gérmenes anaerobios sensibles al metronidazol (infecciones de herida quirúrgica, absceso pélvico, infecciones intraabdominales postoperatorias, sepsis, osteomielitis, abscesos cerebrales). Tratamiento preventivo de infecciones causadas por gérmenes anaerobios, en intervenciones quirúrgicas con alto riesgo de este tipo de infecciones

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento, antecedentes de discrasias sanguíneas, enfermedades del sistema nervioso central. Primer trimestre de embarazo, niños menores de dos años, lactancia.

Advertencias:

El metronidazol debe ser usado con precaución en pacientes con enfermedades activas o crónicas severas del sistema nervioso central y periférico, debido al riesgo de agravación neurológica.

- los pacientes deben ser informados de no tomar bebidas alcohólicas durante la terapia con metronidazol por lo menos un día después debido a la posibilidad de una reacción tipo disulfiram (efecto antabuse).
- adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal.
- antecedentes de discrasias sanguíneas.
- niños menores de dos años.
- primer trimestre del embarazo.
- lactancia.

Se han reportado casos de hepatotoxicidad severa / falla hepática aguda, incluyendo casos con desenlace fatal, con muy rápido inicio después de la iniciación del tratamiento, en pacientes con síndrome de cockayne con productos de uso sistémico que contienen

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



metronidazol. Por lo tanto, en esta población, el metronidazol debe ser usado después de evaluar cuidadosamente el riesgo-beneficio, y sólo si no hay un tratamiento alternativo disponible.

Las pruebas de función hepática deben realizarse justo antes del inicio de la terapia, durante y después del tratamiento hasta que la función hepática esté en rangos normales ó hasta que se alcancen los valores de referencia si las pruebas de función hepática se elevan notablemente durante el tratamiento, este debe discontinuarse.

Los pacientes con síndrome de cockayne deben ser informados de reportar inmediatamente cualquier síntoma de daño hepático potencial a su médico y suspender el tratamiento con metronidazol.

Precauciones:

- la administración prolongada de flagyl® debe ser evaluada
- si por razones complejas, metronidazol debe ser administrado por más tiempo del recomendado usualmente, se debe realizar un examen hematológico con conteo de leucocitos regularmente y los pacientes deben ser controlados por eventos adversos tales como neuropatía periférica o central (tales como parestesia, ataxia, vértigo, ataque convulsivo).
- flagyl® debe ser administrado con precaución en pacientes con encefalopatía hepática.
- debe advertirse al paciente que el metronidazol puede oscurecer la orina debido al metabolito del metronidazol.

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 o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para Prescribir Version IP_Flagyl_Injsol_500mg_CCDS v13_CO

Nueva dosificación

Posología y modo de administración:

La pauta de administración utilizada está en función de la edad y peso del paciente así como de la gravedad de la infección.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se administra por perfusión intravenosa, a razón de 5 ml por minuto.

Tratamiento de las infecciones quirúrgicas:

Adultos y niños mayores de 12 años: 500 mg (100 ml) cada 8 horas por vía intravenosa. Esta dosis puede ser incrementada si fuese necesario hasta una dosis máxima de 4 g/día.

Niños menores de 12 años: 7,5 mg de metronidazol (1,5 ml de solución) por kilo de peso corporal, cada 8 horas por vía intravenosa. Dosis total: 22,5 mg/kg/día.

Cuando la condición del paciente lo permita se podrá iniciar el tratamiento por vía oral.

Duración del tratamiento:

La duración habitual de la terapia es de siete días. No obstante, el médico puede decidir prolongar el tratamiento dependiendo de la evaluación clínica y bacteriológica del paciente.

Profilaxis en cirugía:

Adultos y niños mayores de 12 años: 500 mg (100 ml) antes o durante la intervención quirúrgica, repitiendo la dosis cada ocho horas cuando sea necesario (1 ó 2 dosis adicionales) o bien, 1500 mg (300 ml) antes o durante la intervención quirúrgica en una sola dosis, dependiendo del criterio clínico.

Niños menores de 12 años: 7,5 mg de metronidazol (1,5 ml de solución) por kilo de peso corporal, cada 8 horas.

Duración de la profilaxis:

La profilaxis no debe prolongarse más de 16 horas tras la operación quirúrgica. Si después del tratamiento profiláctico existiese signo de infección, deben identificarse los microorganismos causantes de la misma e instaurarse un tratamiento adecuado.

Posología en pacientes ancianos

No es necesario hacer ajustes de dosis en estos pacientes. No obstante, puesto que pueden tener alterada la farmacocinética del metronidazol, se recomienda monitorizar la respuesta clínica para ajustar adecuadamente la dosis, especialmente en tratamiento prolongados.

Posología en insuficiencia hepática

Dado que el metronidazol se metaboliza básicamente por oxidación hepática, se recomienda reducir la dosis y/o la frecuencia de administración, especialmente en pacientes con alteración hepática severa.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Posología en insuficiencia renal

No se considera necesario reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal y/o sometidos a diálisis peritoneal.

Nuevas precauciones o advertencias

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO:

Advertencias:

- El metronidazol debe ser usado con precaución en pacientes con enfermedades activas o crónicas severas del sistema nervioso central y periférico, debido al riesgo de agravación neurológica.
- Los pacientes deben ser informados de no tomar bebidas alcohólicas durante la terapia con metronidazol por lo menos un día después debido a la posibilidad de una reacción tipo disulfiram (efecto antabuse).
- Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal.
- Antecedentes de discrasias sanguíneas.
- Niños menores de dos años.
- Primer trimestre del embarazo.
- Lactancia.

Se han reportado casos de hepatotoxicidad severa / falla hepática aguda, incluyendo casos con desenlace fatal, con muy rápido inicio después de la iniciación del tratamiento, en pacientes con síndrome de Cockayne con productos de uso sistémico que contienen metronidazol. Por lo tanto, en esta población, el metronidazol debe ser usado después de evaluar cuidadosamente el riesgo-beneficio, y sólo si no hay un tratamiento alternativo disponible.

Las pruebas de función hepática deben realizarse justo antes del inicio de la terapia, durante y después del tratamiento hasta que la función hepática esté en rangos normales ó hasta que se alcancen los valores de referencia Si las pruebas de función hepática se elevan notablemente durante el tratamiento, este debe discontinuarse.

Los pacientes con síndrome de Cockayne deben ser informados de reportar inmediatamente cualquier síntoma de daño hepático potencial a su médico y suspender el tratamiento con metronidazol.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han descrito casos de reacciones cutáneas bullosas graves como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) o pustulosis exantémica generalizada aguda (PEGA) con metronidazol.

El tratamiento con FLAGYL® debe ser suspendido sí hay signos o síntomas presentes de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) o pustulosis exantémica generalizada aguda (PEGA).

Precauciones:

- La administración prolongada de FLAGYL® debe ser evaluada cuidadosamente.
- Si por razones complejas, metronidazol debe ser administrado por más tiempo del recomendado usualmente, se debe realizar un examen hematológico con conteo de leucocitos regularmente y los pacientes deben ser controlados por eventos adversos tales como neuropatía periférica o central (tales como parestesia, ataxia, vértigo, ataque convulsivo).
- FLAGYL® Debe ser administrado con precaución en pacientes con encefalopatía hepática.
- Debe advertirse al paciente que el metronidazol puede oscurecer la orina debido al metabolito del metronidazol

Nuevas reacciones adversas

Trastornos del Oído y del laberinto

- Discapacidad auditiva/pérdida de audición (incluyendo neurosensorial).
- Tinnitus

Trastornos gastrointestinales

- Dolor epigástrico, náusea, vómito, diarrea
- Mucositis oral, trastornos del gusto, anorexia
- Casos reversibles de pancreatitis
- Lengua decolorada/ Lengua vellosa (P ej: debido al crecimiento excesivo de hongos).

Trastornos del sistema inmune

- Angioedema, shock anafiláctico

Trastornos del sistema nervioso

- Neuropatía periférica sensitiva
- Cefalea, Convulsiones, vértigo.
- Reportes de encefalopatía (p. ej. confusión) y síndromes cerebelosos subagudos (p. ej. ataxia, disartria, marcha débil, nistagmus y tremor) los cuales pueden resolverse descontinuada la medicación.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Meningitis aséptica

Trastornos psiquiátricos

- Trastornos psicóticos incluyendo confusión y alucinaciones
- Animo depresivo

Trastornos oculares

- Trastornos transitorios de la visión tales como diplopía y miopía, visión borrosa, disminución de la agudeza visual, cambios en la visión de color.
- Neuropatía óptica/neuritis

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

- Se han reportado casos de agranulocitosis, neutropenia y trombocitopenia.

Trastornos hepatobiliares:

- Casos de aumento de pruebas de función hepática (AST, ALT, fosfatasa alcalina), hepatitis colestásica o hepatitis mixta y daño hepatocelular, han sido reportados algunas veces con ictericia.
- Se han reportado casos de falla hepática que requirieron trasplante hepático en pacientes tratados con metronidazol en combinación con otros antibióticos.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

- Erupción cutánea, prurito, enrojecimiento facial, urticaria,
- Erupciones pustulares, pustulosis exantémica generalizada aguda
- Síndrome de Stevens-Johnson
- Necrólisis epidérmica tóxica
- Erupción fija por medicamento

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

- Fiebre

Nuevas interacciones

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

• Disulfiram: reacciones psicóticas han sido reportadas en pacientes que estaban tomando simultáneamente metronidazol y disulfiram. El metronidazol no debe administrarse asociado a disulfiram. El uso concomitante de ambos fármacos ha sido asociado a psicosis aguda y confusión en algunos pacientes. Se recomienda que la terapia con disulfiram se interrumpa durante dos semanas antes de iniciar el tratamiento con metronidazol.

• Alcohol: Los pacientes deberán abstenerse de consumir bebidas alcohólicas durante el tratamiento con metronidazol, pues éste interfiere en el metabolismo del alcohol provocando

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



síntomas leves similares a las reacciones con disulfiram. las bebidas alcohólicas y los medicamentos que contienen alcohol no deben consumirse durante la terapia con metronidazol al menos hasta un día después del mismo, debido a la posibilidad de una reacción tipo disulfiram (efecto antabuse). Esta reacción se caracteriza por ruborización, vómitos, taquicardia.

- Terapia anticoagulante oral (tipo Warfarina): potenciación del efecto de la warfarina y de otros anticoagulantes cumarínicos orales e incremento del riesgo hemorrágico causado por disminución del catabolismo hepático. Debido a ello, y siempre que sea posible, se recomienda evitar la administración concurrente. En caso de co-administración, el tiempo de protrombina debe ser monitoreado en forma frecuente y la terapia anticoagulante ajustada durante el tratamiento con metronidazol.

- Litio: los niveles plasmáticos del litio pueden incrementarse por el metronidazol. La concentración plasmática de litio, creatinina y electrolitos debe ser monitoreada en los pacientes en tratamiento con litio mientras reciban metronidazol.

En ocasiones aisladas, la terapia a corto plazo de metronidazol en pacientes estabilizados con una dosis relativamente alta de litio se ha asociado a un incremento de los niveles séricos de litio, provocando signos de toxicidad por litio, principalmente a nivel renal.

- Ciclosporina: riesgo de elevación de los niveles de ciclosporina. La ciclosporina sérica y la creatinina sérica deben ser monitoreadas frecuentemente cuando la co-administración es necesaria.

- Fenitoína o Fenobarbital: incrementa la eliminación de metronidazol, resultando en niveles plasmáticos reducidos.

La administración concomitante de metronidazol y fenobarbital o fenitoína, fármacos que tienen la capacidad de inducir enzimas microsomales hepáticos, puede acelerar el metabolismo del metronidazol, provocando una disminución de la semivida del fármaco. Por otra parte, parece ser que el metronidazol puede a su vez tener efecto sobre el metabolismo de la fenitoína, pudiendo alterar el aclaramiento total al prolongar la semivida de eliminación de la hidantoína.

- 5-fluorouracilo: El metronidazol, debido a su efecto sobre los enzimas microsomales hepáticas, reduce la depuración 5 fluorouracilo resultando en toxicidad incrementada del 5 fluorouracilo.

- Busulfano: los niveles plasmáticos de busulfano pueden ser incrementados por metronidazol, lo cual puede llevar a intoxicación severa por busulfano.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Cimetidina: La administración simultánea de metronidazol y fármacos como la cimetidina, que disminuyen la actividad de los enzimas microsomales hepáticas, puede prolongar la semivida de eliminación del metronidazol, a la vez que disminuye su aclaramiento plasmático.

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Información para Prescribir Version IP_Flagyl_Injsol_500mg_CCDS v13_CO**

Nueva dosificación

Posología y modo de administración:

La pauta de administración utilizada está en función de la edad y peso del paciente así como de la gravedad de la infección.

Se administra por perfusión intravenosa, a razón de 5 ml por minuto.

Tratamiento de las infecciones quirúrgicas:

Adultos y niños mayores de 12 años: 500 mg (100 ml) cada 8 horas por vía intravenosa. Esta dosis puede ser incrementada si fuese necesario hasta una dosis máxima de 4 g/día.

Niños menores de 12 años: 7,5 mg de metronidazol (1,5 ml de solución) por kilo de peso corporal, cada 8 horas por vía intravenosa. Dosis total: 22,5 mg/kg/día.

Cuando la condición del paciente lo permita se podrá iniciar el tratamiento por vía oral.

Duración del tratamiento:

La duración habitual de la terapia es de siete días. No obstante, el médico puede decidir prolongar el tratamiento dependiendo de la evaluación clínica y bacteriológica del paciente.

Profilaxis en cirugía:

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adultos y niños mayores de 12 años: 500 mg (100 ml) antes o durante la intervención quirúrgica, repitiendo la dosis cada ocho horas cuando sea necesario (1 ó 2 dosis adicionales) o bien, 1500 mg (300 ml) antes o durante la intervención quirúrgica en una sola dosis, dependiendo del criterio clínico.

Niños menores de 12 años: 7,5 mg de metronidazol (1,5 ml de solución) por kilo de peso corporal, cada 8 horas.

Duración de la profilaxis:

**La profilaxis no debe prolongarse más de 16 horas tras la operación quirúrgica. Si después del tratamiento profiláctico existiese signo de infección, deben identificarse los microorganismos causantes de la misma e instaurarse un tratamiento adecuado.
Posología en pacientes ancianos**

No es necesario hacer ajustes de dosis en estos pacientes. No obstante, puesto que pueden tener alterada la farmacocinética del metronidazol, se recomienda monitorizar la respuesta clínica para ajustar adecuadamente la dosis, especialmente en tratamiento prolongados.

Posología en insuficiencia hepática

Dado que el metronidazol se metaboliza básicamente por oxidación hepática, se recomienda reducir la dosis y/o la frecuencia de administración, especialmente en pacientes con alteración hepática severa.

Posología en insuficiencia renal

No se considera necesario reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal y/o sometidos a diálisis peritoneal.

Nuevas precauciones o advertencias

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO:

Advertencias:

- **El metronidazol debe ser usado con precaución en pacientes con enfermedades activas o crónicas severas del sistema nervioso central y periférico, debido al riesgo de agravación neurológica.**
- **Los pacientes deben ser informados de no tomar bebidas alcohólicas durante la terapia con metronidazol por lo menos un día después debido a la posibilidad de una reacción tipo disulfiram (efecto antabuse).**

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal.
- Antecedentes de discrasias sanguíneas.
- Niños menores de dos años.
- Primer trimestre del embarazo.
- Lactancia.

Se han reportado casos de hepatotoxicidad severa / falla hepática aguda, incluyendo casos con desenlace fatal, con muy rápido inicio después de la iniciación del tratamiento, en pacientes con síndrome de Cockayne con productos de uso sistémico que contienen metronidazol. Por lo tanto, en esta población, el metronidazol debe ser usado después de evaluar cuidadosamente el riesgo-beneficio, y sólo si no hay un tratamiento alternativo disponible.

Las pruebas de función hepática deben realizarse justo antes del inicio de la terapia, durante y después del tratamiento hasta que la función hepática esté en rangos normales ó hasta que se alcancen los valores de referencia Si las pruebas de función hepática se elevan notablemente durante el tratamiento, este debe discontinuarse.

Los pacientes con síndrome de Cockayne deben ser informados de reportar inmediatamente cualquier síntoma de daño hepático potencial a su médico y suspender el tratamiento con metronidazol.

Se han descrito casos de reacciones cutáneas bullosas graves como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) o pustulosis exantémica generalizada aguda (PEGA) con metronidazol.

El tratamiento con FLAGYL® debe ser suspendido sí hay signos o síntomas presentes de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) o pustulosis exantémica generalizada aguda (PEGA).

Precauciones:

- La administración prolongada de FLAGYL® debe ser evaluada cuidadosamente.
- Si por razones complejas, metronidazol debe ser administrado por más tiempo del recomendado usualmente, se debe realizar un examen hematológico con conteo de leucocitos regularmente y los pacientes deben ser controlados por eventos adversos tales como neuropatía periférica o central (tales como parestesia, ataxia, vértigo, ataque convulsivo).
- FLAGYL® Debe ser administrado con precaución en pacientes con encefalopatía hepática.
- Debe advertirse al paciente que el metronidazol puede oscurecer la orina debido al metabolito del metronidazol

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas reacciones adversas

Trastornos del Oído y del laberinto

- Discapacidad auditiva/pérdida de audición (incluyendo neurosensorial).
- Tinnitus

Trastornos gastrointestinales

- Dolor epigástrico, náusea, vómito, diarrea
- Mucositis oral, trastornos del gusto, anorexia
- Casos reversibles de pancreatitis
- Lengua decolorada/ Lengua vellosa (P ej: debido al crecimiento excesivo de hongos).

Trastornos del sistema inmune

- Angioedema, shock anafiláctico

Trastornos del sistema nervioso

- Neuropatía periférica sensitiva
- Cefalea, Convulsiones, vértigo.
- Reportes de encefalopatía (p. ej. confusión) y síndromes cerebelosos subagudos (p. ej. ataxia, disartria, marcha débil, nistagmus y tremor) los cuales pueden resolverse descontinuada la medicación.
- Meningitis aséptica

Trastornos psiquiátricos

- Trastornos psicóticos incluyendo confusión y alucinaciones
- Animo depresivo

Trastornos oculares

- Trastornos transitorios de la visión tales como diplopía y miopía, visión borrosa, disminución de la agudeza visual, cambios en la visión de color.
- Neuropatía óptica/neuritis

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

- Se han reportado casos de agranulocitosis, neutropenia y trombocitopenia.

Trastornos hepato biliares:

- Casos de aumento de pruebas de función hepática (AST, ALT, fosfatasa alcalina), hepatitis colestásica o hepatitis mixta y daño hepatocelular, han sido reportados algunas veces con ictericia.
- Se han reportado casos de falla hepática que requirieron trasplante hepático en pacientes tratados con metronidazol en combinación con otros antibióticos.

Acta No. 24 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 tejido subcutáneo

- Erupción cutánea, prurito, enrojecimiento facial, urticaria,
- Erupciones pustulares, pustulosis exantémica generalizada aguda
- Síndrome de Stevens-Johnson
- Necrólisis epidérmica tóxica
- Erupción fija por medicamento

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

- Fiebre

Nuevas interacciones

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

• **Disulfiram:** reacciones psicóticas han sido reportadas en pacientes que estaban tomando simultáneamente metronidazol y disulfiram. El metronidazol no debe administrarse asociado a disulfiram. El uso concomitante de ambos fármacos ha sido asociado a psicosis aguda y confusión en algunos pacientes. Se recomienda que la terapia con disulfiram se interrumpa durante dos semanas antes de iniciar el tratamiento con metronidazol.

• **Alcohol:** Los pacientes deberán abstenerse de consumir bebidas alcohólicas durante el tratamiento con metronidazol, pues éste interfiere en el metabolismo del alcohol provocando síntomas leves similares a las reacciones con disulfiram. Las bebidas alcohólicas y los medicamentos que contienen alcohol no deben consumirse durante la terapia con metronidazol al menos hasta un día después del mismo, debido a la posibilidad de una reacción tipo disulfiram (efecto antabuse). Esta reacción se caracteriza por ruborización, vómitos, taquicardia.

• **Terapia anticoagulante oral (tipo Warfarina):** potenciación del efecto de la warfarina y de otros anticoagulantes cumarínicos orales e incremento del riesgo hemorrágico causado por disminución del catabolismo hepático. Debido a ello, y siempre que sea posible, se recomienda evitar la administración concurrente. En caso de co-administración, el tiempo de protrombina debe ser monitoreado en forma frecuente y la terapia anticoagulante ajustada durante el tratamiento con metronidazol.

• **Litio:** los niveles plasmáticos del litio pueden incrementarse por el metronidazol. La concentración plasmática de litio, creatinina y electrolitos debe ser monitoreada en los pacientes en tratamiento con litio mientras reciban metronidazol.

En ocasiones aisladas, la terapia a corto plazo de metronidazol en pacientes estabilizados con una dosis relativamente alta de litio se ha asociado a un incremento



de los niveles séricos de litio, provocando signos de toxicidad por litio, principalmente a nivel renal.

- **Ciclosporina:** riesgo de elevación de los niveles de ciclosporina. La ciclosporina sérica y la creatinina sérica deben ser monitoreadas frecuentemente cuando la co-administración es necesaria.
- **Fenitoína o Fenobarbital:** incrementa la eliminación de metronidazol, resultando en niveles plasmáticos reducidos.

La administración concomitante de metronidazol y fenobarbital o fenitoína, fármacos que tienen la capacidad de inducir enzimas microsomaes hepáticos, puede acelerar el metabolismo del metronidazol, provocando una disminución de la semivida del fármaco. Por otra parte, parece ser que el metronidazol puede a su vez tener efecto sobre el metabolismo de la fenitoína, pudiendo alterar el aclaramiento total al prolongar la semivida de eliminación de la hidantoína.

- **5-fluorouracilo:** El metronidazol, debido a su efecto sobre los enzimas microsomaes hepáticas, reduce la depuración 5 fluorouracilo resultando en toxicidad incrementada del 5 fluorouracilo.
- **Busulfano:** los niveles plasmáticos de busulfano pueden ser incrementados por metronidazol, lo cual puede llevar a intoxicación severa por busulfano.
- **Cimetidina:** La administración simultánea de metronidazol y fármacos como la cimetidina, que disminuyen la actividad de los enzimas microsomaes hepáticas, puede prolongar la semivida de eliminación del metronidazol, a la vez que disminuye su aclaramiento plasmático.

3.1.9.17. STALEVO® COMPRIMIDO CON CUBIERTA PELICULAR 50 MG, 12.5MG Y 200MG
STALEVO® 100/25/200MG TABLETAS RECUBIERTAS CON PELICULA
STALEVO® 150MG/37.5MG/200MG TABLETAS RECUBIERTAS CON PELICULA
STALEVO® COMPRIMIDOS CON CUBIERTA PELICULAR 200/50/200 MG
STALEVO® 125/31.25/200 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA
STALEVO® 75 / 18.75 / 200 MG

Expediente : 19951169 / 19951170 / 19951171 / 19995528 / 20010032 / 20010033
Radicado : 20191123447 / 20191123451 / 20191123455 / 20191123456 / 20191123461 / 20191123464

Acta No. 24 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 : 28/06/2019
Interesado : Novarits de Colombia S.A.

Composición:

- Cada tableta contiene 200 mg de Entacapona + 50 mg de Levodopa + 12.5 mg de Carbidopa
- Cada tableta contiene 200 mg de Entacapona + 100 mg de Levodopa + 25 mg de Carbidopa
- Cada tableta contiene 200 mg de Entacapona + 150 mg de Levodopa + 37.5 mg de Carbidopa
- Cada tableta contiene 200 mg de Entacapona + 200 mg de Levodopa + 50 mg de Carbidopa
- Cada tableta contiene 200 mg de Entacapona + 125 mg de Levodopa + 31.25 mg de Carbidopa
- Cada tableta contiene 200 mg de Entacapona + 75 mg de Levodopa + 18.75 mg de Carbidopa

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Como alternativo para el manejo de la enfermedad de parkinson en aquellos casos de pacientes no controlados apropiadamente con levodopa más carbidopa o controlados con levodopa, carbidopa y entacapona a la concentración disponible en stalevo.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.

Feocromocitoma. Uso concomitante de stalevo e inhibidores de la monoamino oxidasa no selectivos (mao-a y mao-b).

Antecedentes de síndrome neuroléptico maligno (snm) y/o rabdomiólisis no traumática. No se recomienda para el tratamiento de reacciones extrapiramidales inducidas por fármacos. Debe administrarse con precaución en pacientes que estén tomando otros medicamentos que puedan causar hipotensión ortostática.

Precauciones y advertencias:

Se debe vigilar regularmente la aparición de trastornos del control de los impulsos en los pacientes. Es necesario advertir a los pacientes y a los cuidadores de los mismos que pueden manifestarse síntomas conductuales de un trastorno del control de los impulsos ?p. Ej.,

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ludomanía, aumento de la libido, hipersexualidad, adicción a las compras (oniomanía) o al despilfarro de dinero y alimentación compulsiva y por atracones. Durante los tratamientos con agonistas de la dopamina u otros dopaminérgicos que contengan levodopa, como stalevo. Si se manifiestan tales síntomas, se recomienda reconsiderar el tratamiento.

La asociación de levodopa y carbidopa puede dar lugar a resultados falsamente positivos en las determinaciones de la cetonuria mediante tiras reactivas, y esta reacción no se modifica con la ebullición de la muestra de orina. El uso de métodos basados en la glucosa-oxidasa para la determinación de la glucosuria puede dar lugar a resultados falsamente negativos. Embarazo y lactancia-información adicional: fecundidad en los estudios preclínicos en los que se administraron entacapona, carbidopa o levodopa solas, no se observaron efectos adversos sobre la fecundidad. No se han llevado a cabo estudios sobre fecundidad en animales con la asociación de entacapona, levodopa y carbidopa

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 precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión IPL 2019-PSB/GLC-1048-s del 6 de mayo de 2019
- Información para Prescribir Versión IPL 2019-PSB/GLC-1048-s del 6 de mayo de 2019
- Declaración sucinta BSS 2019-PSB/GLC-1048-s del 6 de mayo de 2019

Nueva dosificación

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Se determinará la dosis diaria óptima del paciente mediante un cuidadoso ajuste de la levodopa en cada paciente. La dosis diaria se optimizará de preferencia utilizando una de las siete presentaciones en comprimido disponibles (50/12,5/200 mg, 75/18,75/200 mg, 100/25/200 mg, 125/31,25/200 mg, 150/37,5/200 mg, 175/43,75/200 mg o 200/50/200 mg de levodopa, carbidopa y entacapona, respectivamente).

Se le indicará al paciente que tome solo un comprimido de Stalevo por toma. Los pacientes que reciben menos de 70-100 mg de carbidopa al día son más propensos a experimentar náuseas y vómitos. Aunque se tienen pocos antecedentes de administración de dosis totales diarias superiores a 200 mg de carbidopa, la dosis diaria máxima recomendada de entacapona es de 2000 mg; por consiguiente, la posología máxima de Stalevo es de 10 comprimidos al día para las presentaciones de 50/12,5/200 mg, 75/18,75/200 mg, 100/25/200

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mg, 125/31,25/200 mg y 150/37,5/200 mg. Diez (10) comprimidos de Stalevo 150/37,5/200 mg equivalen a 375 mg de carbidopa al día. Por lo tanto, si se usa la dosis diaria máxima recomendada de 375 mg de carbidopa, la posología diaria máxima de Stalevo 175/43,75/200 mg es de 8 comprimidos al día, y de Stalevo 200/50/200 mg, de 7 comprimidos al día.

La dosis diaria total máxima de levodopa administrada en forma de Stalevo no debe superar los 1500 mg.

Inicio del tratamiento con Stalevo

Reemplazo de los preparados con levodopa y un inhibidor de la dopa-descarboxilasa (carbidopa o benserazida) más entacapona por Stalevo

Por lo general, Stalevo debe utilizarse en pacientes que ya reciben tratamiento con dosis equivalentes de entacapona, un inhibidor de la dopa-descarboxilasa y levodopa de liberación estándar.

A semejanza de lo que ocurre con la levodopa/carbidopa, la administración simultánea de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) no selectivos y Stalevo está contraindicada. La administración de estos inhibidores debe suspenderse al menos dos semanas antes de iniciar el tratamiento con Stalevo. No obstante, Stalevo puede administrarse junto con un IMAO que tenga selectividad por la monoaminoxidasa de tipo B (p. ej., el clorhidrato de selegilina) respetando la dosis de IMAO recomendada por el fabricante.

- a) Los pacientes que estén en tratamiento con entacapona y levodopa/carbidopa de liberación estándar en dosis idénticas a las de los comprimidos de Stalevo pueden comenzar a tomar directamente los comprimidos correspondientes de Stalevo, por ejemplo:

Levodopa/carbidopa	Entacapona	Equivalente de Stalevo
50/12,5 mg	200 mg	50/12,5/200 mg
100/25 mg	200 mg	100/25/200 mg
150/37,5 mg	200 mg	150/37,5/200 mg
200/50 mg	200 mg	200/50/200 mg

- b) Al iniciar un tratamiento con Stalevo en pacientes que ya están tomando entacapona más levodopa/carbidopa en dosis distintas de las dosis farmacéuticas de Stalevo disponibles en comprimidos (50/12,5/200 mg, 75/18,75/200 mg, 100/25/200 mg, 125/31,25/200 mg, 150/37,5/200 mg, 175/43,75/200 mg o 200/50/200 mg), hay que adaptar cuidadosamente la posología de Stalevo para que la respuesta clínica sea óptima. Al comienzo de la terapia, la dosis de Stalevo debe ajustarse lo más posible a la dosis total diaria de levodopa en uso.



- c) Al iniciar un tratamiento con Stalevo en pacientes que ya están tomando entacapona más levodopa/benserazida en formulación de liberación estándar, primero debe suspenderse la administración nocturna de este tratamiento antes de iniciar la terapia con Stalevo la mañana siguiente. El tratamiento con Stalevo debe comenzar con la dosificación que proporcione una cantidad equivalente o ligeramente superior de levodopa (5-10%).

Reemplazo por Stalevo en pacientes que no reciben tratamiento con entacapona

A semejanza de lo que ocurre con la levodopa/carbidopa, la administración simultánea de IMAO no selectivos y Stalevo está contraindicada. La administración de estos inhibidores debe suspenderse al menos dos semanas antes de iniciar el tratamiento con Stalevo. No obstante, Stalevo puede administrarse junto con un IMAO que tenga selectividad por la monoaminooxidasa de tipo B (p. ej., el clorhidrato de selegilina) respetando la dosis de IMAO recomendada por el fabricante.

En ciertos pacientes con enfermedad de Parkinson y fluctuaciones de la respuesta motora al final de una dosis que no han llegado a estabilizarse con el tratamiento en curso a base de un inhibidor de la dopa-decarboxilasa y levodopa de liberación estándar, considérese la posibilidad de administrar Stalevo en la misma posología que la del tratamiento en curso. No obstante, se desaconseja la sustitución directa de levodopa y un inhibidor de la dopa-decarboxilasa por Stalevo en pacientes que padecen discinesias o cuya dosis diaria de levodopa sea superior a los 800 mg. En esos pacientes conviene instaurar primero el tratamiento con entacapona como medicamento aparte (comprimidos de entacapona) y, si fuera preciso, reajustar la dosis de levodopa antes de la sustitución por Stalevo.

La entacapona potencia los efectos de la levodopa. Por eso mismo tal vez sea necesario – sobre todo en los pacientes con discinesia– reducir la dosis de levodopa de un 10% a un 30% en los primeros días o semanas siguientes al inicio del tratamiento con Stalevo. Se puede reducir la dosis diaria de levodopa prolongando los intervalos de administración o bien reduciendo la cantidad de levodopa por toma, según la situación clínica del paciente.

Adaptación de la posología durante el tratamiento

Si se necesita una dosis mayor de levodopa, se puede aumentar la frecuencia de administración o utilizar una dosis farmacéutica distinta de Stalevo dentro de las recomendaciones posológicas.

Si fuera necesaria una dosis menor de levodopa, debe reducirse la dosis diaria total de Stalevo ya sea disminuyendo la frecuencia de administración (espaciando las dosis) o bien reduciendo la dosis farmacéutica de Stalevo por toma.

Acta No. 24 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

Cuando se coadministran otros preparados de levodopa con Stalevo, se deben respetar las recomendaciones relativas a la dosis máxima.

Interrupción del tratamiento con Stalevo

Cuando se suspenda el tratamiento con Stalevo (levodopa/carbidopa/entacapona) para sustituirlo por un tratamiento con levodopa y un inhibidor de la dopa-descarboxilasa sin entacapona, es necesario reajustar la posología de los otros tratamientos antiparkinsonianos, especialmente de la levodopa, a fin de controlar suficientemente los síntomas del Parkinson.

Niños y adolescentes

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Stalevo en los menores de 18 años. No hay datos al respecto.

Ancianos

No es necesario ajustar la dosis de Stalevo en los pacientes de edad avanzada.

Disfunción hepática

Se aconseja cautela cuando se administre Stalevo a pacientes con disfunción hepática leve o moderada. Tal vez sea necesario reducir la dosis.

Disfunción renal

La disfunción renal no afecta la farmacocinética de la entacapona. No se tiene registro de estudios específicos sobre la farmacocinética de la levodopa o la carbidopa en pacientes con disfunción renal; por consiguiente, Stalevo debe administrarse con cuidado en pacientes con disfunción renal severa, incluidos los sometidos a diálisis.

Modo de administración

Los comprimidos pueden ingerirse con o sin alimentos. Cada comprimido contiene una dosis terapéutica y solo puede administrarse entero.

Nuevas contraindicaciones

- Hipersensibilidad confirmada a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes.
- Disfunción hepática severa.
- Glaucoma de ángulo estrecho.
- Feocromocitoma.
- Uso simultáneo de un IMAO no selectivo (IMAO-A e IMAO-B), como la fenelzina o la tranilcipromina.
- Uso concomitante de un inhibidor selectivo de la MAO-A más un inhibidor selectivo de la MAO-B. La administración de estos inhibidores debe suspenderse al menos dos semanas antes de iniciar el tratamiento con Stalevo.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Antecedentes de síndrome maligno por neurolépticos o de rabdomiólisis no traumática

Nuevas precauciones o advertencias

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Stalevo no está indicado para el tratamiento de las reacciones extrapiramidales de origen farmacológico.

Stalevo debe administrarse con cautela a pacientes con cardiopatía isquémica, enfermedades cardiovasculares o pulmonares severas, asma bronquial, enfermedades endocrinas, hepáticas o renales, o antecedentes de úlcera péptica o convulsiones.

En pacientes que han sufrido un infarto de miocardio y padecen arritmias residuales de tipo auricular, nodular o ventricular, la función cardíaca debe vigilarse con especial atención en el período de ajuste posológico inicial.

Se ha de observar cuidadosamente a todos los pacientes tratados con Stalevo por si aparecen signos de perturbación mental (como alucinaciones o psicosis), de depresión con tendencias suicidas o de conducta antisocial grave. Se ha de tener prudencia a la hora de tratar pacientes afectados de psicosis o con antecedentes de psicosis.

La administración concurrente de antipsicóticos con propiedades bloqueantes de los receptores de dopamina, particularmente de antagonistas de los receptores D₂, debe realizarse con cautela, y se debe observar con atención al paciente por si desaparece el efecto antiparkinsoniano o se agravan los síntomas parkinsonianos.

Los pacientes con glaucoma crónico de ángulo abierto pueden recibir Stalevo, aunque con precaución, siempre que la presión intraocular esté bien controlada y que se vigilen de cerca sus posibles variaciones.

Stalevo puede provocar hipotensión ortostática. Por lo tanto, es necesario tener cautela cuando se administre Stalevo junto con otros medicamentos capaces de producir hipotensión ortostática en el paciente.

La entacapona, asociada con levodopa, puede producir somnolencia y episodios de inicio súbito del sueño en pacientes con enfermedad de Parkinson, por eso hay que tener precaución al conducir o utilizar máquinas.

En los estudios clínicos, los efectos dopaminérgicos no deseados, como las discinesias, fueron más frecuentes en los pacientes tratados con entacapona y agonistas de la dopamina (como la bromocriptina), selegilina o amantadina que en los pacientes tratados con placebo y

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



dicha combinación. Si se administra por primera vez Stalevo a un paciente nunca antes tratado con entacapona, tal vez deba ajustarse la dosis del resto de los antiparkinsonianos.

En raras ocasiones se ha observado rabdomiólisis secundaria a graves discinesias o al síndrome maligno por neurolépticos en pacientes con enfermedad de Parkinson. Se han comunicado casos aislados de rabdomiólisis durante el tratamiento con entacapona. El síndrome maligno por neurolépticos, complicado con rabdomiólisis, se caracteriza por cursar con síntomas motores (rigidez, mioclonía, temblor), alteración del estado mental (p. ej., agitación, confusión, coma), hipertermia, disfunción del sistema nervioso autónomo (taquicardia, tensión arterial variable) y cifras elevadas de creatina-cinasa en suero. En ciertos casos, solo algunos de estos síntomas o signos serán aparentes. Para poder tratar el síndrome de forma adecuada es importante establecer el diagnóstico lo antes posible. La retirada brusca de antiparkinsonianos se acompaña a veces de manifestaciones que recuerdan a un síndrome maligno por neurolépticos; a saber: rigidez muscular, temperatura corporal elevada, perturbaciones mentales y un aumento de creatina-cinasa en suero. Se han notificado casos aislados de síndrome maligno por neurolépticos, especialmente tras reducir o retirar bruscamente la dosis de entacapona.

Si fuera necesario, la retirada de Stalevo y otros tratamientos dopaminérgicos debe hacerse lentamente; si incluso así se observan signos o síntomas, tal vez sea preciso aumentar la dosis de levodopa.

Los médicos deben ser cautelosos a la hora de sustituir Stalevo por una terapia con levodopa y un inhibidor de la dopa-descarboxilasa sin entacapona en sus pacientes. Si fuera necesario, la sustitución de Stalevo por levodopa y un inhibidor de la dopa-descarboxilasa sin entacapona debe ser gradual y puede que requiera un aumento de la dosis de levodopa.

Cuando se requiera anestesia general, el tratamiento con Stalevo puede continuar mientras se permita al paciente ingerir líquidos y medicamentos por vía oral. Cuando deba interrumpirse provisionalmente el tratamiento, se puede reanudar la administración de Stalevo tan pronto como el paciente sea capaz de ingerir la medicación a la misma dosis diaria que antes.

Los tratamientos prolongados con Stalevo requieren la evaluación periódica de la función hepática, hematopoyética, cardiovascular y renal.

Si el paciente padece diarrea, conviene vigilar su peso a fin de evitar la posible disminución excesiva de peso. La diarrea prolongada o persistente presuntamente relacionada con Stalevo puede ser un signo de colitis. Si el paciente padece ese tipo de diarrea, es necesario interrumpir la administración del medicamento y considerar la posibilidad de instaurar un tratamiento médico adecuado y de realizar los análisis que correspondan.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si el paciente padece anorexia, astenia o un adelgazamiento progresivos en un período relativamente breve, se debe pensar en hacer un examen médico general que incluya una prueba de la función hepática.

El síndrome de la desregulación dopamínica (SDD) es un trastorno adictivo que provoca un uso excesivo del producto, observado en algunos pacientes tratados con levodopa/carbidopa. Antes de iniciar el tratamiento, es necesario advertir a los pacientes y a los cuidadores del posible riesgo de presentar SDD.

Se debe vigilar periódicamente la aparición de trastornos del control de los impulsos en los pacientes. Es necesario advertir a los pacientes y a sus cuidadores que pueden manifestarse síntomas conductuales de un trastorno del control de los impulsos –p. ej., ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad, adicción a las compras (oniomanía) o al despilfarro de dinero y alimentación compulsiva y por atracones– durante los tratamientos con agonistas de la dopamina u otros dopaminérgicos que contengan levodopa, como Stalevo. Si se manifiestan tales síntomas, se recomienda reconsiderar el tratamiento.

Con levodopa/carbidopa se observan a veces resultados positivos falsos cuando se usan tiras reactivas para analizar la cetonuria, y esta reacción no se altera si se hierva la muestra de orina. La utilización de métodos basados en la reacción de la glucosa-oxidasa puede dar resultados negativos falsos de glucosuria.

Los pacientes con trastornos hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, absorción deficiente de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

Nuevas reacciones adversas

a) Resumen del perfil toxicológico

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con Stalevo son las discinesias, que se manifiestan en el 19% de los pacientes; los síntomas gastrointestinales, como náuseas y diarrea, que afectan a un 15% y 12% de los pacientes, respectivamente; el dolor muscular, osteomuscular o en el tejido conjuntivo, que se manifiesta en aproximadamente el 12% de los pacientes, y la pigmentación pardo-rojiza inocua de la orina (cromaturia), que afecta a un 10% de los pacientes. En los ensayos clínicos con Stalevo o con entacapona asociada a levodopa y un inhibidor de la dopa-descarboxilasa se registraron casos graves de hemorragia gastrointestinal (infrecuentes) y angioedema (raros). Con Stalevo también pueden ocurrir hepatitis grave de naturaleza principalmente colestásica, rabdomiólisis y síndrome maligno por neurolépticos, pero no se han identificado casos a partir de los datos de los ensayos clínicos.



b) Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se enumeran en la Tabla 1 proceden de la información acumulada de once ensayos clínicos con doble enmascaramiento en los que participaron 3230 pacientes (1810 tratados con Stalevo o con entacapona asociada a levodopa y un inhibidor de la dopa-descarboxilasa y 1420 tratados con un placebo asociado a levodopa y un inhibidor de la dopa-descarboxilasa o con cabergolina asociada a levodopa y un inhibidor de la dopa-descarboxilasa) y de la información obtenida desde la comercialización de la entacapona como tratamiento combinado con levodopa y un inhibidor de la dopa-descarboxilasa.

Las reacciones adversas se han ordenado por orden descendiente de frecuencia, aplicando la siguiente convención: Muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10\ 000$), de frecuencia desconocida (no se puede estimar con los datos disponibles, pues no es posible hacer estimaciones válidas a partir de ensayos clínicos o estudios epidemiológicos).

Tabla 1: Reacciones adversas

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuente:	Anemia
Infrecuente:	Trombocitopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuente:	Peso disminuido*, apetito disminuido*
Trastornos psiquiátricos	
Frecuente:	Depresión, alucinación, estado confusional*, sueños anormales*; ansiedad, insomnio
Infrecuente:	Psicosis, agitación*
De frecuencia desconocida:	Conducta suicida, síndrome de la desregulación dopamínica
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuente:	Discinesia*
Frecuente:	Empeoramiento del parkinsonismo (p. ej., bradicinesia)*, temblor, fluctuaciones paroxísticas entre los períodos de movilidad y de inmovilidad (fenómeno <i>on-off</i>), distonía, deterioro mental (p. ej., alteración de la memoria, demencia), somnolencia, mareo*, cefalea
De frecuencia desconocida:	Síndrome neuroléptico maligno*
Trastornos oculares	
Frecuente:	Visión borrosa
Trastornos cardíacos	
Frecuente:	Episodios de cardiopatía isquémica distintos del infarto de miocardio (p. ej., angina de pecho)**, ritmo cardíaco irregular
Infrecuente:	Infarto de miocardio**

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos vasculares	
Frecuente:	Hipotensión ortostática, hipertensión
Infrecuente:	Hemorragia gastrointestinal
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuente:	Disnea
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuente:	Diarrea*, náuseas*
Frecuente:	Estreñimiento*, vómitos*, dispepsia, dolor abdominal y molestia abdominal*, boca seca*
Infrecuente:	Colitis*, disfgia
Trastornos hepatobiliares	
Infrecuente:	Pruebas de función hepática anormales*
De frecuencia desconocida:	Hepatitis, de naturaleza principalmente colestásica*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuente:	Erupción*, hiperhidrosis
Infrecuente:	Discromías, aparte de la cromaturia (p. ej., de la piel, las uñas, el pelo o el sudor)*
Rara:	Angioedema
De frecuencia desconocida:	Urticaria*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuente:	Dolor muscular, musculoesquelético y del tejido conjuntivo*
Frecuente:	Espasmos musculares, artralgia
De frecuencia desconocida:	Rabdomiólisis*
Trastornos renales y urinarios	
Muy frecuente:	Cromaturia*
Frecuente:	Infección del tracto urinario
Infrecuente:	Retención urinaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuente:	Dolor torácico, edema periférico, caída, alteración de la marcha, astenia, fatiga (cansancio)
Infrecuente:	Malestar general

*Reacciones adversas principalmente atribuibles a la entacapona o que son más frecuentes con la entacapona (con una diferencia de frecuencia de al menos un 1% en los datos del ensayo clínico) que con la levodopa y un inhibidor de la dopa-descarboxilasa solo.

**Las tasas de incidencia de infarto de miocardio y de otros episodios de cardiopatía isquémica (0,43% y 1,54%, respectivamente) se han calculado a partir del análisis de 13 estudios con doble enmascaramiento en los que participaron 2082 pacientes con fluctuaciones motoras al final de una dosis que recibían entacapona.

c) Descripción de reacciones adversas específicas.



Las reacciones adversas que cabe atribuir principalmente a la entacapona o son más frecuentes con este fármaco que con la levodopa y un inhibidor de la dopa-descarboxilasa se indican con un asterisco en la Tabla 1 del apartado 4.8b. Algunas de estas reacciones adversas guardan relación con el aumento de la actividad dopaminérgica (p. ej., las discinesias, las náuseas y los vómitos) y se producen sobre todo al comienzo del tratamiento. A menor dosis de levodopa, menor intensidad y frecuencia de estas reacciones dopaminérgicas. Se conocen pocas reacciones adversas que puedan atribuirse directamente a la sustancia activa entacapona; entre ellas, la diarrea y la pigmentación pardo-rojiza de la orina. En algunos casos, la entacapona también provoca cambios de coloración de, por ejemplo, la piel, las uñas, el pelo o el sudor.

Otras reacciones adversas de la Tabla 1 del apartado 4.8b llevan un asterisco porque aparecían con más frecuencia (con una diferencia de al menos un 1% en los datos del ensayo clínico) cuando se administraba entacapona que cuando solo se administraba la levodopa y el inhibidor de la dopa-descarboxilasa, o en las notificaciones individuales de reacciones adversas recibidas desde la comercialización de la entacapona.

Rara vez se han observado convulsiones con la administración de levodopa/carbidopa, pero no puede descartarse que exista una relación causal con esta combinación.

El síndrome de la desregulación dopaminérgica es un trastorno adictivo observado en algunos pacientes tratados con levodopa/carbidopa. Los pacientes afectados presentan un patrón compulsivo de abuso del fármaco dopaminérgico con dosis superiores a las suficientes para controlar los síntomas motores, que en algunos casos puede causar discinesias severas.

Trastornos del control de los impulsos: pueden manifestarse síntomas de ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad, adicción a las compras (oniomanía) o al despilfarro de dinero, y alimentación compulsiva y por atracones en los pacientes durante los tratamientos con agonistas de la dopamina u otros dopaminérgicos que contienen levodopa, como Stalevo.

La entacapona combinada con la levodopa se ha relacionado con casos aislados de somnolencia diurna excesiva y de episodios de inicio súbito del sueño.

Nuevas interacciones

Otros antiparkinsonianos

Hasta el día de la fecha no se tienen indicios de interacciones que puedan contraindicar el uso simultáneo de los antiparkinsonianos habituales y Stalevo. Las dosis elevadas de entacapona pueden afectar la absorción de carbidopa. No obstante, no se han observado interacciones con la carbidopa a la posología recomendada (200 mg de entacapona hasta 10 veces al día). Se han investigado las interacciones entre la entacapona y la selegilina en

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



estudios de administración de dosis repetidas a pacientes con Parkinson tratados con levodopa y un inhibidor de la dopa-descarboxilasa, pero no se observaron interacciones. La dosis diaria de selegilina, cuando se usa con Stalevo, no debe exceder los 10 mg.

Dado que Stalevo contiene entacapona, no ha de utilizarse al mismo tiempo que Comtan (entacapona).

Se debe tener cautela cuando se administren simultáneamente los fármacos siguientes con levodopa:

Antihipertensores

Puede sobrevenir una hipotensión postural sintomática al iniciar un tratamiento con levodopa en pacientes que estén recibiendo antihipertensores. Tal vez sea preciso ajustar la dosis del antihipertensor.

Antidepresivos

Raras veces se han registrado reacciones de hipertensión y discinesia con el uso concomitante de antidepresivos tricíclicos y levodopa/carbidopa. Se han investigado las interacciones entre la entacapona y la imipramina y entre la entacapona y la moclobemida en estudios de administración de dosis únicas a voluntarios sanos. No se han observado interacciones farmacodinámicas. Se ha tratado a un número apreciable de pacientes con enfermedad de Parkinson con la combinación de levodopa, carbidopa y entacapona y diversos fármacos, como los IMAO-A, los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores de la recaptación de noradrenalina, tales como la desipramina, la maprotilina y la venlafaxina, y los medicamentos metabolizados por la catecol-O-metiltransferasa (COMT) (p. ej., compuestos de estructura catecólica: rimeterol, isoprenalina, epinefrina, norepinefrina, dopamina, dobutamina, alfametildopa, apomorfina y paroxetina). No se observaron interacciones farmacodinámicas. De todos modos, se debe tener cuidado cuando se utilicen estos medicamentos simultáneamente con Stalevo.

Otras sustancias activas

Los antagonistas de los receptores de la dopamina (p. ej., algunos antipsicóticos y antieméticos), la fenitoína y la papaverina pueden disminuir el efecto terapéutico de la levodopa. Los pacientes que tomen estos medicamentos con Stalevo deben ser observados atentamente por si desaparece la respuesta terapéutica.

La entacapona presenta afinidad por el citocromo P450 2C9 *in vitro*, de modo que Stalevo puede interferir con sustancias activas cuyo metabolismo depende de dicha isoforma, como la S-warfarina. No obstante, en un estudio de interacciones realizado con voluntarios sanos, la entacapona no modificó las concentraciones plasmáticas de S-warfarina, pese a que el AUC

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de *R-warfarina* había aumentado un 18% en promedio [IC del 90%: 11-26%]. El índice internacional normalizado (IIN) aumentó un 13% en promedio [IC del 90%: 6-19%]. Así pues, conviene realizar un control del IIN al iniciar el tratamiento con *Stalevo* en los pacientes que reciben *warfarina*.

Otras formas de interacción

La *levodopa* compite con ciertos aminoácidos, de modo que la absorción de este medicamento puede verse afectada en los pacientes que siguen un régimen rico en proteínas.

La *levodopa* y la *entacapona* pueden formar quelatos con el hierro en el tubo digestivo. Por consiguiente, *Stalevo* y los preparados con hierro se deben administrar con al menos 2 o 3 horas de diferencia.

Se puede administrar *Stalevo* a enfermos de Parkinson que estén tomando preparados vitamínicos a base de clorhidrato de piridoxina (vitamina B6).

Datos *in vitro*

La *entacapona* se une al sitio II de unión de la albúmina humana, al que también se fijan muchos fármacos, como el diazepam y el ibuprofeno. A juzgar por los estudios realizados *in vitro*, no cabe esperar ningún desplazamiento significativo a las concentraciones terapéuticas de los fármacos. Hasta el día de la fecha no se tienen indicios de tales interacciones

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto Versión IPL 2019-PSB/GLC-1048-s del 6 de mayo de 2019**
- **Información para Prescribir Versión IPL 2019-PSB/GLC-1048-s del 6 de mayo de 2019**
- **Declaración sucinta BSS 2019-PSB/GLC-1048-s del 6 de mayo de 2019**

Nueva dosificación

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Se determinará la dosis diaria óptima del paciente mediante un cuidadoso ajuste de la levodopa en cada paciente. La dosis diaria se optimizará de preferencia utilizando una de las siete presentaciones en comprimido disponibles (50/12,5/200 mg, 75/18,75/200 mg, 100/25/200 mg, 125/31,25/200 mg, 150/37,5/200 mg, 175/43,75/200 mg o 200/50/200 mg de levodopa, carbidopa y entacapona, respectivamente).

Se le indicará al paciente que tome solo un comprimido de Stalevo por toma. Los pacientes que reciben menos de 70-100 mg de carbidopa al día son más propensos a experimentar náuseas y vómitos. Aunque se tienen pocos antecedentes de administración de dosis totales diarias superiores a 200 mg de carbidopa, la dosis diaria máxima recomendada de entacapona es de 2000 mg; por consiguiente, la posología máxima de Stalevo es de 10 comprimidos al día para las presentaciones de 50/12,5/200 mg, 75/18,75/200 mg, 100/25/200 mg, 125/31,25/200 mg y 150/37,5/200 mg. Diez (10) comprimidos de Stalevo 150/37,5/200 mg equivalen a 375 mg de carbidopa al día. Por lo tanto, si se usa la dosis diaria máxima recomendada de 375 mg de carbidopa, la posología diaria máxima de Stalevo 175/43,75/200 mg es de 8 comprimidos al día, y de Stalevo 200/50/200 mg, de 7 comprimidos al día.

La dosis diaria total máxima de levodopa administrada en forma de Stalevo no debe superar los 1500 mg.

Inicio del tratamiento con Stalevo

Reemplazo de los preparados con levodopa y un inhibidor de la dopa-descarboxilasa (carbidopa o benserazida) más entacapona por Stalevo

Por lo general, Stalevo debe utilizarse en pacientes que ya reciben tratamiento con dosis equivalentes de entacapona, un inhibidor de la dopa-descarboxilasa y levodopa de liberación estándar.

A semejanza de lo que ocurre con la levodopa/carbidopa, la administración simultánea de inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) no selectivos y Stalevo está contraindicada. La administración de estos inhibidores debe suspenderse al menos dos semanas antes de iniciar el tratamiento con Stalevo. No obstante, Stalevo puede administrarse junto con un IMAO que tenga selectividad por la monoaminooxidasa de tipo B (p. ej., el clorhidrato de selegilina) respetando la dosis de IMAO recomendada por el fabricante.

- a) Los pacientes que estén en tratamiento con entacapona y levodopa/carbidopa de liberación estándar en dosis idénticas a las de los comprimidos de Stalevo

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pueden comenzar a tomar directamente los comprimidos correspondientes de Stalevo, por ejemplo:

Levodopa/carbidopa	Entacapona	Equivalente de Stalevo
50/12,5 mg	200 mg	50/12,5/200 mg
100/25 mg	200 mg	100/25/200 mg
150/37,5 mg	200 mg	150/37,5/200 mg
200/50 mg	200 mg	200/50/200 mg

- b) Al iniciar un tratamiento con Stalevo en pacientes que ya están tomando entacapona más levodopa/carbidopa en dosis distintas de las dosis farmacéuticas de Stalevo disponibles en comprimidos (50/12,5/200 mg, 75/18,75/200 mg, 100/25/200 mg, 125/31,25/200 mg, 150/37,5/200 mg, 175/43,75/200 mg o 200/50/200 mg), hay que adaptar cuidadosamente la posología de Stalevo para que la respuesta clínica sea óptima. Al comienzo de la terapia, la dosis de Stalevo debe ajustarse lo más posible a la dosis total diaria de levodopa en uso.
- c) Al iniciar un tratamiento con Stalevo en pacientes que ya están tomando entacapona más levodopa/benserazida en formulación de liberación estándar, primero debe suspenderse la administración nocturna de este tratamiento antes de iniciar la terapia con Stalevo la mañana siguiente. El tratamiento con Stalevo debe comenzar con la dosificación que proporcione una cantidad equivalente o ligeramente superior de levodopa (5-10%).

Reemplazo por Stalevo en pacientes que no reciben tratamiento con entacapona

A semejanza de lo que ocurre con la levodopa/carbidopa, la administración simultánea de IMAO no selectivos y Stalevo está contraindicada. La administración de estos inhibidores debe suspenderse al menos dos semanas antes de iniciar el tratamiento con Stalevo. No obstante, Stalevo puede administrarse junto con un IMAO que tenga selectividad por la monoaminooxidasa de tipo B (p. ej., el clorhidrato de selegilina) respetando la dosis de IMAO recomendada por el fabricante.

En ciertos pacientes con enfermedad de Parkinson y fluctuaciones de la respuesta motora al final de una dosis que no han llegado a estabilizarse con el tratamiento en curso a base de un inhibidor de la dopa-descarboxilasa y levodopa de liberación estándar, considérese la posibilidad de administrar Stalevo en la misma posología que la del tratamiento en curso. No obstante, se desaconseja la sustitución directa de levodopa y un inhibidor de la dopa-descarboxilasa por Stalevo en pacientes que padecen discinesias o cuya dosis diaria de levodopa sea superior a los 800 mg. En esos pacientes conviene instaurar primero el tratamiento con entacapona como



medicamento aparte (comprimidos de entacapona) y, si fuera preciso, reajustar la dosis de levodopa antes de la sustitución por Stalevo.

La entacapona potencia los efectos de la levodopa. Por eso mismo tal vez sea necesario –sobre todo en los pacientes con discinesia– reducir la dosis de levodopa de un 10% a un 30% en los primeros días o semanas siguientes al inicio del tratamiento con Stalevo. Se puede reducir la dosis diaria de levodopa prolongando los intervalos de administración o bien reduciendo la cantidad de levodopa por toma, según la situación clínica del paciente.

Adaptación de la posología durante el tratamiento

Si se necesita una dosis mayor de levodopa, se puede aumentar la frecuencia de administración o utilizar una dosis farmacéutica distinta de Stalevo dentro de las recomendaciones posológicas.

Si fuera necesaria una dosis menor de levodopa, debe reducirse la dosis diaria total de Stalevo ya sea disminuyendo la frecuencia de administración (espaciando las dosis) o bien reduciendo la dosis farmacéutica de Stalevo por toma.

Cuando se coadministren otros preparados de levodopa con Stalevo, se deben respetar las recomendaciones relativas a la dosis máxima.

Interrupción del tratamiento con Stalevo

Cuando se suspenda el tratamiento con Stalevo (levodopa/carbidopa/entacapona) para sustituirlo por un tratamiento con levodopa y un inhibidor de la dopa-descarboxilasa sin entacapona, es necesario reajustar la posología de los otros tratamientos antiparkinsonianos, especialmente de la levodopa, a fin de controlar suficientemente los síntomas del Parkinson.

Niños y adolescentes

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Stalevo en los menores de 18 años. No hay datos al respecto.

Ancianos

No es necesario ajustar la dosis de Stalevo en los pacientes de edad avanzada.

Disfunción hepática

Se aconseja cautela cuando se administre Stalevo a pacientes con disfunción hepática leve o moderada. Tal vez sea necesario reducir la dosis.



Disfunción renal

La disfunción renal no afecta la farmacocinética de la entacapona. No se tiene registro de estudios específicos sobre la farmacocinética de la levodopa o la carbidopa en pacientes con disfunción renal; por consiguiente, Stalevo debe administrarse con cuidado en pacientes con disfunción renal severa, incluidos los sometidos a diálisis.

Modo de administración

Los comprimidos pueden ingerirse con o sin alimentos. Cada comprimido contiene una dosis terapéutica y solo puede administrarse entero.

Nuevas contraindicaciones

- **Hipersensibilidad confirmada a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes.**
- **Disfunción hepática severa.**
- **Glaucoma de ángulo estrecho.**
- **Feocromocitoma.**
- **Uso simultáneo de un IMAO no selectivo (IMAO-A e IMAO-B), como la fenelzina o la tranilcipromina.**
- **Uso concomitante de un inhibidor selectivo de la MAO-A más un inhibidor selectivo de la MAO-B. La administración de estos inhibidores debe suspenderse al menos dos semanas antes de iniciar el tratamiento con Stalevo.**
- **Antecedentes de síndrome maligno por neurolépticos o de rabdomiólisis no traumática**

Nuevas precauciones o advertencias

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Stalevo no está indicado para el tratamiento de las reacciones extrapiramidales de origen farmacológico.

Stalevo debe administrarse con cautela a pacientes con cardiopatía isquémica, enfermedades cardiovasculares o pulmonares severas, asma bronquial, enfermedades endocrinas, hepáticas o renales, o antecedentes de úlcera péptica o convulsiones.

En pacientes que han sufrido un infarto de miocardio y padecen arritmias residuales de tipo auricular, nodular o ventricular, la función cardíaca debe vigilarse con especial atención en el período de ajuste posológico inicial.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha de observar cuidadosamente a todos los pacientes tratados con Stalevo por si aparecen signos de perturbación mental (como alucinaciones o psicosis), de depresión con tendencias suicidas o de conducta antisocial grave. Se ha de tener prudencia a la hora de tratar pacientes afectados de psicosis o con antecedentes de psicosis.

La administración concurrente de antipsicóticos con propiedades bloqueantes de los receptores de dopamina, particularmente de antagonistas de los receptores D₂, debe realizarse con cautela, y se debe observar con atención al paciente por si desaparece el efecto antiparkinsoniano o se agravan los síntomas parkinsonianos.

Los pacientes con glaucoma crónico de ángulo abierto pueden recibir Stalevo, aunque con precaución, siempre que la presión intraocular esté bien controlada y que se vigilen de cerca sus posibles variaciones.

Stalevo puede provocar hipotensión ortostática. Por lo tanto, es necesario tener cautela cuando se administre Stalevo junto con otros medicamentos capaces de producir hipotensión ortostática en el paciente.

La entacapona, asociada con levodopa, puede producir somnolencia y episodios de inicio súbito del sueño en pacientes con enfermedad de Parkinson, por eso hay que tener precaución al conducir o utilizar máquinas.

En los estudios clínicos, los efectos dopaminérgicos no deseados, como las discinesias, fueron más frecuentes en los pacientes tratados con entacapona y agonistas de la dopamina (como la bromocriptina), selegilina o amantadina que en los pacientes tratados con placebo y dicha combinación. Si se administra por primera vez Stalevo a un paciente nunca antes tratado con entacapona, tal vez deba ajustarse la dosis del resto de los antiparkinsonianos.

En raras ocasiones se ha observado rabdomiólisis secundaria a graves discinesias o al síndrome maligno por neurolépticos en pacientes con enfermedad de Parkinson. Se han comunicado casos aislados de rabdomiólisis durante el tratamiento con entacapona. El síndrome maligno por neurolépticos, complicado con rabdomiólisis, se caracteriza por cursar con síntomas motores (rigidez, mioclonía, temblor), alteración del estado mental (p. ej., agitación, confusión, coma), hipertermia, disfunción del sistema nervioso autónomo (taquicardia, tensión arterial variable) y cifras elevadas de creatina-cinasa en suero. En ciertos casos, solo algunos de estos síntomas o signos serán aparentes. Para poder tratar el síndrome de forma adecuada es importante establecer el diagnóstico lo antes posible. La retirada brusca de antiparkinsonianos se acompaña a veces de manifestaciones que recuerdan a un síndrome maligno por neurolépticos; a saber: rigidez muscular, temperatura corporal elevada, perturbaciones mentales y un aumento de creatina-cinasa en suero. Se han notificado casos aislados

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de síndrome maligno por neurolépticos, especialmente tras reducir o retirar bruscamente la dosis de entacapona.

Si fuera necesario, la retirada de Stalevo y otros tratamientos dopaminérgicos debe hacerse lentamente; si incluso así se observan signos o síntomas, tal vez sea preciso aumentar la dosis de levodopa.

Los médicos deben ser cautelosos a la hora de sustituir Stalevo por una terapia con levodopa y un inhibidor de la dopa-descarboxilasa sin entacapona en sus pacientes. Si fuera necesario, la sustitución de Stalevo por levodopa y un inhibidor de la dopa-descarboxilasa sin entacapona debe ser gradual y puede que requiera un aumento de la dosis de levodopa.

Cuando se requiera anestesia general, el tratamiento con Stalevo puede continuar mientras se permita al paciente ingerir líquidos y medicamentos por vía oral. Cuando deba interrumpirse provisionalmente el tratamiento, se puede reanudar la administración de Stalevo tan pronto como el paciente sea capaz de ingerir la medicación a la misma dosis diaria que antes.

Los tratamientos prolongados con Stalevo requieren la evaluación periódica de la función hepática, hematopoyética, cardiovascular y renal.

Si el paciente padece diarrea, conviene vigilar su peso a fin de evitar la posible disminución excesiva de peso. La diarrea prolongada o persistente presuntamente relacionada con Stalevo puede ser un signo de colitis. Si el paciente padece ese tipo de diarrea, es necesario interrumpir la administración del medicamento y considerar la posibilidad de instaurar un tratamiento médico adecuado y de realizar los análisis que correspondan.

Si el paciente padece anorexia, astenia o un adelgazamiento progresivos en un período relativamente breve, se debe pensar en hacer un examen médico general que incluya una prueba de la función hepática.

El síndrome de la desregulación dopamínica (SDD) es un trastorno adictivo que provoca un uso excesivo del producto, observado en algunos pacientes tratados con levodopa/carbidopa. Antes de iniciar el tratamiento, es necesario advertir a los pacientes y a los cuidadores del posible riesgo de presentar SDD.

Se debe vigilar periódicamente la aparición de trastornos del control de los impulsos en los pacientes. Es necesario advertir a los pacientes y a sus cuidadores que pueden manifestarse síntomas conductuales de un trastorno del control de los impulsos –p. ej., ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad, adicción a las compras (oniomanía) o al despilfarro de dinero y alimentación compulsiva y por atracones– durante los

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamientos con agonistas de la dopamina u otros dopaminérgicos que contengan levodopa, como Stalevo. Si se manifiestan tales síntomas, se recomienda reconsiderar el tratamiento.

Con levodopa/carbidopa se observan a veces resultados positivos falsos cuando se usan tiras reactivas para analizar la cetonuria, y esta reacción no se altera si se hierve la muestra de orina. La utilización de métodos basados en la reacción de la glucosa-oxidasa puede dar resultados negativos falsos de glucosuria.

Los pacientes con trastornos hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, absorción deficiente de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

Nuevas reacciones adversas

d) Resumen del perfil toxicológico

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con Stalevo son las discinesias, que se manifiestan en el 19% de los pacientes; los síntomas gastrointestinales, como náuseas y diarrea, que afectan a un 15% y 12% de los pacientes, respectivamente; el dolor muscular, osteomuscular o en el tejido conjuntivo, que se manifiesta en aproximadamente el 12% de los pacientes, y la pigmentación pardo-rojiza inocua de la orina (cromaturia), que afecta a un 10% de los pacientes. En los ensayos clínicos con Stalevo o con entacapona asociada a levodopa y un inhibidor de la dopa-descarboxilasa se registraron casos graves de hemorragia gastrointestinal (infrecuentes) y angioedema (raros). Con Stalevo también pueden ocurrir hepatitis grave de naturaleza principalmente colestásica, rabdomiólisis y síndrome maligno por neurolepticos, pero no se han identificado casos a partir de los datos de los ensayos clínicos.

e) Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se enumeran en la Tabla 1 proceden de la información acumulada de once ensayos clínicos con doble enmascaramiento en los que participaron 3230 pacientes (1810 tratados con Stalevo o con entacapona asociada a levodopa y un inhibidor de la dopa-descarboxilasa y 1420 tratados con un placebo asociado a levodopa y un inhibidor de la dopa-descarboxilasa o con cabergolina asociada a levodopa y un inhibidor de la dopa-descarboxilasa) y de la información obtenida desde la comercialización de la entacapona como tratamiento combinado con levodopa y un inhibidor de la dopa-descarboxilasa.



Las reacciones adversas se han ordenado por orden descendiente de frecuencia, aplicando la siguiente convención: Muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10\ 000$), de frecuencia desconocida (no se puede estimar con los datos disponibles, pues no es posible hacer estimaciones válidas a partir de ensayos clínicos o estudios epidemiológicos).

Tabla 1: Reacciones adversas

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuente:	Anemia
Infrecuente:	Trombocitopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuente:	Peso disminuido*, apetito disminuido*
Trastornos psiquiátricos	
Frecuente:	Depresión, alucinación, estado confusional*, sueños anormales*; ansiedad, insomnio
Infrecuente:	Psicosis, agitación*
De frecuencia desconocida:	Conducta suicida, síndrome de la desregulación dopamínica
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuente:	Discinesia*
Frecuente:	Empeoramiento del parkinsonismo (p. ej., bradicinesia)*, temblor, fluctuaciones paroxísticas entre los períodos de movilidad y de inmovilidad (fenómeno <i>on-off</i>), distonía, deterioro mental (p. ej., alteración de la memoria, demencia), somnolencia, mareo*, cefalea
De frecuencia desconocida:	Síndrome neuroléptico maligno*
Trastornos oculares	
Frecuente:	Visión borrosa
Trastornos cardíacos	
Frecuente:	Episodios de cardiopatía isquémica distintos del infarto de miocardio (p. ej., angina de pecho)**, ritmo cardíaco irregular
Infrecuente:	Infarto de miocardio**
Trastornos vasculares	
Frecuente:	Hipotensión ortostática, hipertensión
Infrecuente:	Hemorragia gastrointestinal
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuente:	Disnea
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuente:	Diarrea*, náuseas*
Frecuente:	Estreñimiento*, vómitos*, dispepsia, dolor abdominal y molestia abdominal*, boca seca*
Infrecuente:	Colitis*, disfagia

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos hepatobiliares	
Infrecuente:	Pruebas de función hepática anormales*
De frecuencia desconocida:	Hepatitis, de naturaleza principalmente colestásica*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuente:	Erupción*, hiperhidrosis
Infrecuente:	Discromías, aparte de la cromaturia (p. ej., de la piel, las uñas, el pelo o el sudor)*
Rara:	Angioedema
De frecuencia desconocida:	Urticaria*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuente:	Dolor muscular, musculoesquelético y del tejido conjuntivo*
Frecuente:	Espasmos musculares, artralgia
De frecuencia desconocida:	Rabdomiólisis*
Trastornos renales y urinarios	
Muy frecuente:	Cromaturia*
Frecuente:	Infección del tracto urinario
Infrecuente:	Retención urinaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuente:	Dolor torácico, edema periférico, caída, alteración de la marcha, astenia, fatiga (cansancio)
Infrecuente:	Malestar general

*Reacciones adversas principalmente atribuibles a la entacapona o que son más frecuentes con la entacapona (con una diferencia de frecuencia de al menos un 1% en los datos del ensayo clínico) que con la levodopa y un inhibidor de la dopa-descarboxilasa solo.

**Las tasas de incidencia de infarto de miocardio y de otros episodios de cardiopatía isquémica (0,43% y 1,54%, respectivamente) se han calculado a partir del análisis de 13 estudios con doble enmascaramiento en los que participaron 2082 pacientes con fluctuaciones motoras al final de una dosis que recibían entacapona.

f) Descripción de reacciones adversas específicas.

Las reacciones adversas que cabe atribuir principalmente a la entacapona o son más frecuentes con este fármaco que con la levodopa y un inhibidor de la dopa-descarboxilasa se indican con un asterisco en la Tabla 1 del apartado 4.8b. Algunas de estas reacciones adversas guardan relación con el aumento de la actividad dopaminérgica (p. ej., las discinesias, las náuseas y los vómitos) y se producen sobre todo al comienzo del tratamiento. A menor dosis de levodopa, menor intensidad y frecuencia de estas reacciones dopaminérgicas. Se conocen pocas reacciones adversas que puedan atribuirse directamente a la sustancia activa entacapona; entre ellas, la diarrea y la pigmentación pardo-rojiza de la orina. En algunos casos, la



entacapona también provoca cambios de coloración de, por ejemplo, la piel, las uñas, el pelo o el sudor.

Otras reacciones adversas de la Tabla 1 del apartado 4.8b llevan un asterisco porque aparecían con más frecuencia (con una diferencia de al menos un 1% en los datos del ensayo clínico) cuando se administraba entacapona que cuando solo se administraba la levodopa y el inhibidor de la dopa-descarboxilasa, o en las notificaciones individuales de reacciones adversas recibidas desde la comercialización de la entacapona.

Rara vez se han observado convulsiones con la administración de levodopa/carbidopa, pero no puede descartarse que exista una relación causal con esta combinación.

El síndrome de la desregulación dopamínica es un trastorno adictivo observado en algunos pacientes tratados con levodopa/carbidopa. Los pacientes afectados presentan un patrón compulsivo de abuso del fármaco dopaminérgico con dosis superiores a las suficientes para controlar los síntomas motores, que en algunos casos puede causar discinesias severas.

Trastornos del control de los impulsos: pueden manifestarse síntomas de ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad, adicción a las compras (oniomanía) o al despilfarro de dinero, y alimentación compulsiva y por atracones en los pacientes durante los tratamientos con agonistas de la dopamina u otros dopaminérgicos que contienen levodopa, como Stalevo.

La entacapona combinada con la levodopa se ha relacionado con casos aislados de somnolencia diurna excesiva y de episodios de inicio súbito del sueño.

Nuevas interacciones

Otros antiparkinsonianos

Hasta el día de la fecha no se tienen indicios de interacciones que puedan contraindicar el uso simultáneo de los antiparkinsonianos habituales y Stalevo. Las dosis elevadas de entacapona pueden afectar la absorción de carbidopa. No obstante, no se han observado interacciones con la carbidopa a la posología recomendada (200 mg de entacapona hasta 10 veces al día). Se han investigado las interacciones entre la entacapona y la selegilina en estudios de administración de dosis repetidas a pacientes con Parkinson tratados con levodopa y un inhibidor de la dopa-descarboxilasa, pero no se observaron interacciones. La dosis diaria de selegilina, cuando se usa con Stalevo, no debe exceder los 10 mg.



Dado que Stalevo contiene entacapona, no ha de utilizarse al mismo tiempo que Comtan (entacapona).

Se debe tener cautela cuando se administren simultáneamente los fármacos siguientes con levodopa:

Antihipertensores

Puede sobrevenir una hipotensión postural sintomática al iniciar un tratamiento con levodopa en pacientes que estén recibiendo antihipertensores. Tal vez sea preciso ajustar la dosis del antihipertensor.

Antidepresivos

Raras veces se han registrado reacciones de hipertensión y discinesia con el uso concomitante de antidepresivos tricíclicos y levodopa/carbidopa. Se han investigado las interacciones entre la entacapona y la imipramina y entre la entacapona y la moclobemida en estudios de administración de dosis únicas a voluntarios sanos. No se han observado interacciones farmacodinámicas. Se ha tratado a un número apreciable de pacientes con enfermedad de Parkinson con la combinación de levodopa, carbidopa y entacapona y diversos fármacos, como los IMAO-A, los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores de la recaptación de noradrenalina, tales como la desipramina, la maprotilina y la venlafaxina, y los medicamentos metabolizados por la catecol-O-metiltransferasa (COMT) (p. ej., compuestos de estructura catecólica: rimiterol, isoprenalina, epinefrina, norepinefrina, dopamina, dobutamina, alfametildopa, apomorfina y paroxetina). No se observaron interacciones farmacodinámicas. De todos modos, se debe tener cuidado cuando se utilicen estos medicamentos simultáneamente con Stalevo.

Otras sustancias activas

Los antagonistas de los receptores de la dopamina (p. ej., algunos antipsicóticos y antieméticos), la fenitoína y la papaverina pueden disminuir el efecto terapéutico de la levodopa. Los pacientes que tomen estos medicamentos con Stalevo deben ser observados atentamente por si desaparece la respuesta terapéutica.

La entacapona presenta afinidad por el citocromo P450 2C9 *in vitro*, de modo que Stalevo puede interferir con sustancias activas cuyo metabolismo depende de dicha isoforma, como la S-warfarina. No obstante, en un estudio de interacciones realizado con voluntarios sanos, la entacapona no modificó las concentraciones plasmáticas de S-warfarina, pese a que el AUC de R-warfarina había aumentado un 18% en promedio [IC del 90%: 11-26%]. El índice internacional normalizado (IIN) aumentó un 13% en



La salud
es de todos

Minsalud

promedio [IC del 90%: 6-19%]. Así pues, conviene realizar un control del IIN al iniciar el tratamiento con Stalevo en los pacientes que reciben warfarina.

Otras formas de interacción

La levodopa compite con ciertos aminoácidos, de modo que la absorción de este medicamento puede verse afectada en los pacientes que siguen un régimen rico en proteínas.

La levodopa y la entacapona pueden formar quelatos con el hierro en el tubo digestivo. Por consiguiente, Stalevo y los preparados con hierro se deben administrar con al menos 2 o 3 horas de diferencia.

Se puede administrar Stalevo a enfermos de Parkinson que estén tomando preparados vitamínicos a base de clorhidrato de piridoxina (vitamina B6).

Datos *in vitro*

La entacapona se une al sitio II de unión de la albúmina humana, al que también se fijan muchos fármacos, como el diazepam y el ibuprofeno. A juzgar por los estudios realizados *in vitro*, no cabe esperar ningún desplazamiento significativo a las concentraciones terapéuticas de los fármacos. Hasta el día de la fecha no se tienen indicios de tales interacciones

3.1.9.18. METRONIDAZOL TABLETAS X 500 MG

Expediente : 29653
Radicado : 20191124529
Fecha : 02/07/2019
Interesado : Genfar S.A

Composición: Cada tableta contiene 500 mg de Metronidazol Base

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Giardiasis, Tricomoniasis, Amebiasis

Contraindicaciones:

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Antecedentes de discrasias sanguíneas, enfermedades del SNC, hipersensibilidad al metronidazol, primer trimestre de embarazo, niños menores de dos (2) años de edad. Durante el tratamiento no deben ingerirse bebidas alcohólicas. Este medicamento debe usarse exclusivamente por prescripción médica. En la promoción al cuerpo médico deberá advertirse que el metronidazol produce cáncer en animales de experimentación, por lo tanto se considera potencialmente peligroso para humanos. Contiene tartrazina que puede producir reacciones alérgicas, tipo angioedema, asma, urticaria y shock anafiláctico

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 precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para Prescribir Versión IP_Metronidazol_CCDS_V13_Rev. Enero 2018_CO

Nueva dosificación

- Amebiasis: La duración del tratamiento es de 7 días consecutivos.
Adultos: 1.5 g/día en 3 tomas.
Niños: 30-40 mg/kg/día en tres tomas

En amebiasis hepática abscedada, el drenaje o aspiración de pus debe hacerse conjuntamente con el tratamiento con metronidazol.

- Giardiasis: La duración del tratamiento es de 5 días consecutivos.
Adultos: 750 mg a 1 gr /día
Niños:
2 a 5 años: 250 mg/día
5 a 10 años: 375 mg/día 10 a 15 años: 500 mg/día
- Tricomonirosis
Mujer: (uretritis y vaginitis tricomoniasis): dosis única de 2 g en una sola toma o un tratamiento de 10 días compuesto por 500 mg por vía oral en dos tomas. Es importante el tratamiento de la pareja sexual ya sea que presente o no signos de infección por Trichomona o tenga un cultivo negativo para trichomonas vaginalis.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hombre: (uretritis tricomoníásica): dosis única de 2g o 500mg/día oral dividida en dos tomas durante 10 días. En muy raros casos, es necesario incrementar la dosis diaria a 750 mg o 1 gr.

- Vaginitis inespecífica:
Flagyl comprimidos 500 mg, 2 veces por día, durante 7 días. Debe tratarse simultáneamente la pareja sexual.
- Tratamiento de infecciones por gérmenes anaerobios (tratamiento de primera intención o recaída):
Adultos: 1 a 1.5 g/día.
Niños: 20-30 mg/kg/día
- Quimioprofilaxis quirúrgica:
Los estudios publicados en la literatura no permiten definir un protocolo ideal de quimioprofilaxis quirúrgica. El metronidazol debe ser asociado a un producto activo sobre enterobacterias. Una dosis de 500 mg cada 8 horas, comenzando el tratamiento aproximadamente 48 horas antes de la cirugía, parece ser eficaz. La última dosis debe ser administrada a más tardar 12 horas antes de la intervención. El objetivo de este esquema es reducir el inoculum bacteriano en el tracto gastrointestinal en el momento de la cirugía. Es inútil mantener el antibiótico en el período postoperatorio, al menos por vía oral.
Niños: mismo protocolo a la posología de 20-30 mg/kg/día

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad a los imidazoles

Nuevas precauciones o advertencias

El metronidazol debe ser usado con precaución en pacientes con enfermedades activas o crónicas severas del sistema nervioso central y periférico, debido al riesgo de agravación neurológica.

Los pacientes deben ser informados de no tomar bebidas alcohólicas durante la terapia con metronidazol y por lo menos un día después debido a la posibilidad de una reacción tipo disulfiram (efecto antabuse).

Se han notificado casos de hepatotoxicidad grave, insuficiencia hepática aguda, incluyendo casos con desenlace fatal con inicio muy rápido después del inicio del tratamiento en pacientes con síndrome de Cockayne, con productos que contienen metronidazol para uso sistémico. En esta población, el metronidazol debe utilizarse después de una cuidadosa evaluación beneficio-riesgo y sólo si no hay otro tratamiento disponible. Las pruebas de

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



función hepática deben realizarse justo antes del inicio de la terapia, durante y después del final del tratamiento hasta que la función hepática esté dentro de los límites normales o hasta que se alcancen los valores basales. Si las pruebas de la función hepática se hacen marcadamente elevadas durante el tratamiento, el fármaco debe interrumpirse

Los pacientes con síndrome de Cockayne deben ser advertidos inmediatamente para reportar cualquier síntoma de lesión hepática potencial a su médico y dejar de tomar metronidazol.

Se han reportado casos de reacciones severas de la piel como Síndrome de Stevens Johnson (SJS), necrólisis tóxica epidérmica (TEN) o pustulosis exantemática aguda generalizada (AGEP) con metronidazol. Si los síntomas o signos de SJS, TEN o AGEP se presentan con el uso de metronidazol, el tratamiento debe ser discontinuado inmediatamente.

PRECAUCIONES

La administración prolongada de Metronidazol debe ser evaluada cuidadosamente.

Si por razones complejas, metronidazol debe ser administrado por más tiempo del recomendado, se debe realizar un examen hematológico con conteo de leucocitos regularmente y los pacientes deben ser controlados por eventos adversos tales como neuropatía periférica o central (tales como parestesia, ataxia, vértigo, ataque convulsivo).

Metronidazol debe ser administrado con precaución en pacientes con encefalopatía hepática.

Debe advertirse al paciente que el metronidazol puede oscurecer la orina debido al metabolito del metronidazol.

Úsese exclusivamente con prescripción médica.

Nuevas reacciones adversas

Desórdenes en sistema linfático y sangre

- Casos de agranulocitosis, neutropenia y trombocitopenia han sido reportados.

Desórdenes sistema inmune

- Angioedema, shock anafiláctico.

Desórdenes psiquiátricos

- Desórdenes psicóticos incluido confusión, alucinaciones.
- Estado de ánimo depresivo.

Desórdenes del sistema nervioso

- Neuropatía periférica sensitiva

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Cefalea, Convulsiones, vértigo.
- Reportes de encefalopatía (P. ej. confusión) y síndromes cerebelosos subagudos (P. ej. ataxia, disartria, marcha débil, nistagmus y tremor) los cuales pueden resolverse descontinuada la medicación.
- Meningitis aséptica

Desórdenes oculares

- Trastornos transitorios de la visión tales como diplopía y miopía, visión borrosa, disminución de la agudeza visual, cambios en la visión de color.
- Neuropatía óptica/neuritis

Desórdenes del oído

- Deficiencia auditiva / pérdida de la audición (incluyendo sensorineural)
- Tinnitus

Desórdenes gastrointestinales

- Dolor epigástrico, náusea, vómito, diarrea
- Mucositis oral, trastornos del gusto, anorexia
- Casos reversibles de pancreatitis
- Lengua decolorada/ Lengua vellosa (P. ej.: debido al crecimiento excesivo de hongos)

Desórdenes hepatobiliares

- Se ha informado de un aumento de las enzimas hepáticas (AST, ALT, fosfatasa alcalina), hepatitis colestásica o mixta y daños hepatocelulares, a veces con ictericia.
- Se han reportado casos de falla hepática que requirieron trasplante hepático en pacientes tratados con metronidazol en combinación con otros antibióticos.

Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo

- Erupción cutánea, prurito, enrojecimiento, urticaria
- Erupciones pustulares, pustulosis exantemática generalizada aguda
- Exantema fijo medicamentoso
- Síndrome de Stevens-Johnson,
- Necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

- Fiebre

Nuevas interacciones

Disulfiram: reacciones psicóticas han sido reportadas en pacientes que estaban tomando simultáneamente metronidazol y disulfiram.

Acta No. 24 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

Alcohol: Las bebidas alcohólicas y los medicamentos que contienen alcohol no deben consumirse durante la terapia con metronidazol y por lo menos un día después, debido a la posibilidad de una reacción tipo disulfiram (efecto antabuse) reacción (ruborización, vómitos, taquicardia).

Terapia con anticoagulantes orales (Tipo Warfarina): Potenciación del efecto anticoagulante y aumento del riesgo hemorrágico causado por la disminución del catabolismo hepático. En caso de coadministración, el tiempo de protrombina debe ser monitoreado con más frecuencia y la terapia anticoagulante debe ser ajustada durante el tratamiento con metronidazol.

Litio: Los niveles plasmáticos de litio pueden incrementarse con metronidazol. La concentración plasmática de litio, creatinina y electrolitos debe ser monitorizada en pacientes bajo tratamiento con litio mientras reciben metronidazol.

Ciclosporina: Riesgo de elevación de los niveles de ciclosporina. La ciclosporina sérica y la creatinina sérica deben ser monitoreadas frecuentemente cuando la co-administración es necesaria.

Fenitoína o Fenobarbital: incrementa la eliminación de metronidazol, resultando en niveles plasmáticos reducidos.

5-fluorouracilo: reduce la depuración 5 fluorouracilo resultando en toxicidad incrementada del 5 fluorouracilo.

Busulfano: Los niveles plasmáticos de busulfano pueden ser incrementados por metronidazol, lo cual puede llevar a intoxicación severa por busulfano.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustar las contraindicaciones a las aprobadas en el registro sanitario concretamente en lo referente en el primer trimestre del embarazo.

3.1.9.19. METRONIDAZOL SUSPENSION 250 MG/ 5 ML

Expediente : 19906811
Radicado : 20191125409
Fecha : 03/07/2019
Interesado : Genfar S.A

Composición: Cada 100 mL de suspensión contiene 5 g de Metronidazol Benzoato Micronizado equivalente a Metronidazol

Acta No. 24 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

Forma farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones:

Giardiasis, amebiasis intestinal y absceso hepático amebiano.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento, antecedentes de discrasias sanguíneas, enfermedad del sistema nervioso central, primer trimestre de embarazo, niños menores de dos años, lactancia. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Durante el tratamiento no deben ingerirse bebidas alcohólicas. Úsese exclusivamente por prescripción médica. Contiene tartrazina que puede producir reacciones alérgicas tipo angioedema, asma, urticaria y shock anafiláctico. Contiene sacarina sódica.

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 precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para Prescribir Versión IP_Metronidazol_CCDS_V13_Rev. Enero 2018_CO

Nueva dosificación

Amebiasis: La duración del tratamiento es de 7 días consecutivos.

Adultos: 1.5 g/día en 3 tomas.

Niños: 30-40 mg/kg/día en tres tomas

En amebiasis hepática abscedada, el drenaje o aspiración de pus debe hacerse conjuntamente con el tratamiento con metronidazol.

Giardiasis: La duración del tratamiento es de 5 días consecutivos.

Adultos: 750 mg a 1 gr /día

Niños:

2 a 5 años: 250 mg/día

5 a 10 años: 375 mg/día 10 a 15 años: 500 mg/día

Tricomoniasis

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Mujer: (uretritis y vaginitis tricomoniasica): dosis única de 2 g en una sola toma o un tratamiento de 10 días compuesto por 500 mg por vía oral en dos tomas. Es importante el tratamiento de la pareja sexual ya sea que presente o no signos de infección por Trichomona o tenga un cultivo negativo para trichomonas vaginalis.

Hombre: (uretritis tricomoniasica): dosis única de 2g o 500mg/día oral dividida en dos tomas durante 10 días. En muy raros casos, es necesario incrementar la dosis diaria a 750 mg o 1 gr.

Vaginitis inespecífica:

Flagyl comprimidos 500 mg, 2 veces por día, durante 7 días. Debe tratarse simultáneamente la pareja sexual.

Tratamiento de infecciones por gérmenes anaerobios (tratamiento de primera intención o recaída):

Adultos: 1 a 1.5 g/día.

Niños: 20-30 mg/kg/día

Quimioprofilaxis quirúrgica:

Los estudios publicados en la literatura no permiten definir un protocolo ideal de quimioprofilaxis quirúrgica. El metronidazol debe ser asociado a un producto activo sobre enterobacterias. Una dosis de 500 mg cada 8 horas, comenzando el tratamiento aproximadamente 48 horas antes de la cirugía, parece ser eficaz. La última dosis debe ser administrada a más tardar 12 horas antes de la intervención. El objetivo de este esquema es reducir el inoculum bacteriano en el tracto gastrointestinal en el momento de la cirugía. Es inútil mantener el antibiótico en el período postoperatorio, al menos por vía oral.

Niños: mismo protocolo a la posología de 20-30 mg/kg/día.

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad a los imidazoles

Nuevas precauciones o advertencias

El metronidazol debe ser usado con precaución en pacientes con enfermedades activas o crónicas severas del sistema nervioso central y periférico, debido al riesgo de agravación neurológica.

Los pacientes deben ser informados de no tomar bebidas alcohólicas durante la terapia con metronidazol y por lo menos un día después debido a la posibilidad de una reacción tipo disulfiram (efecto antabuse).

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado casos de hepatotoxicidad grave, insuficiencia hepática aguda, incluyendo casos con desenlace fatal con inicio muy rápido después del inicio del tratamiento en pacientes con síndrome de Cockayne, con productos que contienen metronidazol para uso sistémico. En esta población, el metronidazol debe utilizarse después de una cuidadosa evaluación beneficio-riesgo y sólo si no hay otro tratamiento disponible. Las pruebas de función hepática deben realizarse justo antes del inicio de la terapia, durante y después del final del tratamiento hasta que la función hepática esté dentro de los límites normales o hasta que se alcancen los valores basales. Si las pruebas de la función hepática se hacen marcadamente elevadas durante el tratamiento, el fármaco debe interrumpirse.

Los pacientes con síndrome de Cockayne deben ser advertidos inmediatamente para reportar cualquier síntoma de lesión hepática potencial a su médico y dejar de tomar metronidazol.

Se han reportado casos de reacciones severas de la piel como Síndrome de Stevens Johnson (SJS), necrólisis tóxica epidérmica (TEN) o pustulosis exantemática aguda generalizada (AGEP) con metronidazol. Si los síntomas o signos de SJS, TEN o AGEP se presentan con el uso de metronidazol, el tratamiento debe ser discontinuado inmediatamente.

PRECAUCIONES

La administración prolongada de Metronidazol debe ser evaluada cuidadosamente.

Si por razones complejas, metronidazol debe ser administrado por más tiempo del recomendado, se debe realizar un examen hematológico con conteo de leucocitos regularmente y los pacientes deben ser controlados por eventos adversos tales como neuropatía periférica o central (tales como parestesia, ataxia, vértigo, ataque convulsivo).

Metronidazol debe ser administrado con precaución en pacientes con encefalopatía hepática.

Debe advertirse al paciente que el metronidazol puede oscurecer la orina debido al metabolito del metronidazol.

Úsese exclusivamente con prescripción médica.

Nuevas reacciones adversas

Desórdenes en sistema linfático y sangre

- Casos de agranulocitosis, neutropenia y trombocitopenia han sido reportados.

Desórdenes sistema inmune

- Angioedema, shock anafiláctico.

Desórdenes psiquiátricos

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Desórdenes psicóticos incluido confusión, alucinaciones.
- Estado de ánimo depresivo.

Desórdenes del sistema nervioso

- Neuropatía periférica sensitiva
- Cefalea, Convulsiones, vértigo.
- Reportes de encefalopatía (P. ej. confusión) y síndromes cerebelosos subagudos (P. ej. ataxia, disartria, marcha débil, nistagmus y tremor) los cuales pueden resolverse descontinuada la medicación.
- Meningitis aséptica

Desórdenes oculares

- Trastornos transitorios de la visión tales como diplopía y miopía, visión borrosa, disminución de la agudeza visual, cambios en la visión de color.
- Neuropatía óptica/neuritis

Desórdenes del oído

- Deficiencia auditiva / pérdida de la audición (incluyendo sensorineural)
- Tinnitus

Desórdenes gastrointestinales

- Dolor epigástrico, náusea, vómito, diarrea
- Mucositis oral, trastornos del gusto, anorexia
- Casos reversibles de pancreatitis
- Lengua decolorada/ Lengua vellosa (P. ej.: debido al crecimiento excesivo de hongos)

Desórdenes hepatobiliares

- Se ha informado de un aumento de las enzimas hepáticas (AST, ALT, fosfatasa alcalina), hepatitis colestásica o mixta y daños hepatocelulares, a veces con ictericia.
- Se han reportado casos de falla hepática que requirieron trasplante hepático en pacientes tratados con metronidazol en combinación con otros antibióticos.

Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo

- Erupción cutánea, prurito, enrojecimiento, urticaria
- Erupciones pustulares, pustulosis exantemática generalizada aguda
- Exantema fijo medicamentoso
- Síndrome de Stevens-Johnson,
- Necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

- Fiebre

Nuevas interacciones

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Disulfiram: reacciones psicóticas han sido reportadas en pacientes que estaban tomando simultáneamente metronidazol y disulfiram.

Alcohol: Las bebidas alcohólicas y los medicamentos que contienen alcohol no deben consumirse durante la terapia con metronidazol y por lo menos un día después, debido a la posibilidad de una reacción tipo disulfiram (efecto antabuse) reacción (ruborización, vómitos, taquicardia).

Terapia con anticoagulantes orales (Tipo Warfarina): Potenciación del efecto anticoagulante y aumento del riesgo hemorrágico causado por la disminución del catabolismo hepático. En caso de coadministración, el tiempo de protrombina debe ser monitoreado con más frecuencia y la terapia anticoagulante debe ser ajustada durante el tratamiento con metronidazol.

Litio: Los niveles plasmáticos de litio pueden incrementarse con metronidazol. La concentración plasmática de litio, creatinina y electrolitos debe ser monitorizada en pacientes bajo tratamiento con litio mientras reciben metronidazol.

Ciclosporina: Riesgo de elevación de los niveles de ciclosporina. La ciclosporina sérica y la creatinina sérica deben ser monitoreadas frecuentemente cuando la co-administración es necesaria.

Fenitoína o Fenobarbital: incrementa la eliminación de metronidazol, resultando en niveles plasmáticos reducidos.

5-fluorouracilo: reduce la depuración 5 fluorouracilo resultando en toxicidad incrementada del 5 fluorouracilo.

Busulfano: Los niveles plasmáticos de busulfano pueden ser incrementados por metronidazol, lo cual puede llevar a intoxicación severa por busulfano.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustar las contraindicaciones a las aprobadas en el registro sanitario concretamente en lo referente en el primer trimestre del embarazo

3.1.9.20. ADVIL® CONTRA LOS SÍNTOMAS DE LA GRIPA MULTISINTOMAS

Expediente : 19999305
Radicado : 20181237241 / 20191131820
Fecha : 11/07/2019
Interesado : Pfizer S.A.S.

Acta No. 24 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 cápsula contiene 200 mg de Ibuprofeno + 10 mg de Fenilefrina Clorhidrato + 1 mg de Clorfeniramina Maleato

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

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

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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 presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019003749 emitido mediante Acta No. 06 de 2019, numeral 3.1.9.1, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Documento Local de Labeling (LLD) Advil® Contra los Síntomas de la Gripe Multisíntomas, Versión 3.0 del 21 de Junio de 2019

Nueva dosificación

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

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

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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).

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).

Nuevas precauciones o advertencias

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 ulcera 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 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.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 trimestres 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: puede producir somnolencia. 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 o realizar actividades que requieran un estado de alerta.

Nuevas reacciones adversas

Efectos indeseables

Los siguientes efectos colaterales se han relacionado con la administración de los componentes de Advil contra los síntomas de la Gripe Multisintomas, y están listados de acuerdo al componente y al sistema de órganos correspondiente:

Ibuprofeno:

Acta No. 24 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 sistema linfático:
Agranulocitosis, anemia, Raro: leucopenia. Muy raro: trombocitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica,
- Trastornos cardiacos:
Falla cardiaca, infarto de miocardio, angina de pecho. Muy raros: insuficiencia cardíaca.
- Trastorno del oído y laberinto:
Vértigo. Frecuentes: tinnitus. Poco frecuentes: alteraciones auditivas.
- Trastornos oculares:
Poco frecuentes: Alteraciones visuales (visión borrosa, disminución espontánea, disminución de la agudeza visual o cambios en la percepción del color que remiten de forma espontánea). Raro: ambliopía tóxica.
- Trastornos gastrointestinales:
Dolor abdominal, distensión abdominal, enfermedad de Crohn, colitis, constipación, diarrea, flatulencia, gastritis, ulceración en la boca, dolor abdominal alto. Frecuentes: dispepsia, pirosis, diarrea, náusea, vómito. Poco frecuentes: hemorragias (melenas, hematemesis), úlcera gástrica o duodenal. Raro: perforación gastrointestinal.
- Trastorno general y sitio de administración:
Edema, hinchazón y edema periférico. Frecuentes: cansancio.
- Trastornos hepato biliares:
Trastornos hepáticos, hepatitis. Raros: hepatotoxicidad, ictericia, alteración de la función.
- Trastornos del sistema inmunológico:
Las reacciones anafilácticas o anafilactoides ocurren normalmente en pacientes con historia de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico y a otros antiinflamatorios no esteroideos.
Reacciones de hipersensibilidad: Frecuentes: exantemas y picores. Poco frecuentes: asma, rinitis, urticaria y reacciones alérgicas. Raras: broncoespasmo en pacientes predispuestos, disnea, angioedema. Muy raras: síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme y necrólisis epidérmica tóxica.
- Infecciones e infestaciones:
Meningitis aséptica, meningitis.
- Resultados de laboratorio:
Disminución en el hematocrito y disminución en la hemoglobina.



- Trastornos del sistema nervioso:
Mareo, accidente cerebrovascular. Frecuentes: cefalea. Muy raros: meningitis aséptica.
- Trastornos psiquiátricos:
Nerviosismo. Poco frecuentes: somnolencia, insomnio, ligera inquietud. Raros: reacciones de tipo psicótico y depresión.
- Trastornos renales y urinarios:
Raros: Toxicidad renal, al igual que con otros AINEs, tras el tratamiento prolongado con ibuprofeno se ha observado en algunos casos: nefritis aguda intersticial con hematuria, proteinuria y ocasionalmente síndrome nefrótico, falla renal aguda, azoemia, hematuria, necrosis papilar renal.
- Respiratorio, tórax y mediastino:
Asma, broncoespasmo, disnea y sibilancias.
- Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:
Edema angioneurótico, dermatitis bullosa, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, edema facial, rash, rash máculo-papular, prurito, púrpura, síndrome de Stevens-Johnson y urticaria. Muy raros: eritema cutáneo.
- Trastornos vasculares:
Raro: edema. Muy raro: Hipertensión.
- Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo:
Raro: rigidez de cuello.

Fenilefrina:

- Alteraciones cardíacas:
Palpitaciones, taquicardia.
- Alteraciones gastrointestinales:
Náusea, vómito.
- Alteraciones en el sistema inmune:
Hipersensibilidad.
- Alteraciones en el sistema nervioso:
Mareo, cefalea, hiperactividad psicomotora.
- Alteraciones psiquiátricas:

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Intranquilidad, excitabilidad, insomnio, irritabilidad, nerviosismo.

- Alteraciones en piel y tejido subcutáneo:
Rash, urticaria
- Alteraciones vasculares:
Hipertensión, incremento de la presión arterial.

Clorfeniramina

- Sangre y sistema linfático:
Agranulocitosis, anemia hemolítica, anemia hipoplásica, trombocitopenia.
- Alteraciones cardiacas
Bradycardia, extrasístoles, palpitaciones, taquicardia.
- Alteraciones en el ojo
Visión deteriorada; visión borrosa.
- Alteraciones gastrointestinales
Constipación, diarrea, sequedad en la boca, náusea, vómito.
- Alteraciones generales y en el sitio de administración
Malestar general, fatiga.
- Alteraciones en el sistema inmune
Shock anafiláctico, hipersensibilidad.
- Alteraciones en el sistema nervioso
Coordinación anormal, mareo, cefalea, sedación, somnolencia.
- Alteraciones psiquiátricas
Estado de confusión, euforia, excitabilidad, irritabilidad, nerviosismo, inquietud.
- Alteraciones renales y urinarias
Disuria, retención urinaria.
- Alteraciones respiratorias, torácicas y en el mediastino
Sequedad de garganta y/o nasal.
- Alteraciones en piel y tejido subcutáneo
Erupción en la piel, reacciones de fotosensibilidad, rash, urticaria

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 tomando sedantes o tranquilizantes, ya que se puede presentar mayor somnolencia.

Evite tomar bebidas alcohólicas, pueden aumentar la somnolencia.

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 metotrexato. 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

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sufinpirazona podría provocar aumento de las concentraciones plasmáticas de ibuprofeno, podría requerir ajuste de dosis.

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 por el interesado y los argumentos presentados por el interesado referente a los requerimientos emitidos en el Acta No. 06 de 2019, numeral 3.1.9.1, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobarlos siguientes puntos, así:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Documento Local de Labeling (LLD) Advil® Contra los Síntomas de la Gripe Multisíntomas, Versión 3.0 del 21 de Junio de 2019**

Nueva dosificación

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

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad al ibuprofeno, a los ingredientes activos, a los salicilatos o antiinflamatorios no esteroides. 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).

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).

Nuevas precauciones o advertencias

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 ulcera 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

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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 trimestres 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: puede producir somnolencia. 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 o realizar actividades que requieran un estado de alerta.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas reacciones adversas

Efectos indeseables

Los siguientes efectos colaterales se han relacionado con la administración de los componentes de Advil contra los síntomas de la Gripe Multisintomas, y están listados de acuerdo al componente y al sistema de órganos correspondiente:

Ibuprofeno:

- **Trastornos de la sangre y sistema linfático:**

Agranulocitosis, anemia, Raro: leucopenia. Muy raro: trombocitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica,

- **Trastornos cardiacos:**

Falla cardiaca, infarto de miocardio, angina de pecho. Muy raros: insuficiencia cardíaca.

- **Trastorno del oído y laberinto:**

Vértigo. Frecuentes: tinnitus. Poco frecuentes: alteraciones auditivas.

- **Trastornos oculares:**

Poco frecuentes: Alteraciones visuales (visión borrosa, disminución espontánea, disminución de la agudeza visual o cambios en la percepción del color que remiten de forma espontánea). Raro: ambliopía tóxica.

- **Trastornos gastrointestinales:**

Dolor abdominal, distensión abdominal, enfermedad de Crohn, colitis, constipación, diarrea, flatulencia, gastritis, ulceración en la boca, dolor abdominal alto. Frecuentes: dispepsia, pirosis, diarrea, náusea, vómito. Poco frecuentes: hemorragias (melenas, hematemesis), úlcera gástrica o duodenal. Raro: perforación gastrointestinal.

- **Trastorno general y sitio de administración:**

Edema, hinchazón y edema periférico. Frecuentes: cansancio.

- **Trastornos hepatobiliares:**

Trastornos hepáticos, hepatitis. Raros: hepatotoxicidad, ictericia, alteración de la función.



- **Trastornos del sistema inmunológico:**

Las reacciones anafilácticas o anafilactoides ocurren normalmente en pacientes con historia de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico y a otros antiinflamatorios no esteroideos.

Reacciones de hipersensibilidad: Frecuentes: exantemas y picores. Poco frecuentes: asma, rinitis, urticaria y reacciones alérgicas. Raras: broncoespasmo en pacientes predispuestos, disnea, angioedema. Muy raras: síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme y necrólisis epidérmica tóxica.

- **Infecciones e infestaciones:**

Meningitis aséptica, meningitis.

- **Resultados de laboratorio:**

Disminución en el hematocrito y disminución en la hemoglobina.

- **Trastornos del sistema nervioso:**

Mareo, accidente cerebrovascular. Frecuentes: cefalea. Muy raros: meningitis aséptica.

- **Trastornos psiquiátricos:**

Nerviosismo. Poco frecuentes: somnolencia, insomnio, ligera inquietud. Raros: reacciones de tipo psicótico y depresión.

- **Trastornos renales y urinarios:**

Raros: Toxicidad renal, al igual que con otros AINEs, tras el tratamiento prolongado con ibuprofeno se ha observado en algunos casos: nefritis aguda intersticial con hematuria, proteinuria y ocasionalmente síndrome nefrótico, falla renal aguda, azoemia, hematuria, necrosis papilar renal.

- **Respiratorio, tórax y mediastino:**

Asma, broncoespasmo, disnea y sibilancias.

- **Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:**

Edema angioneurótico, dermatitis bullosa, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, edema facial, rash, rash máculo-papular, prurito, púrpura, síndrome de Stevens-Johnson y urticaria. Muy raros: eritema cutáneo.

- **Trastornos vasculares:**

Raro: edema. Muy raro: Hipertensión.

- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:**

Raro: rigidez de cuello.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fenilefrina:

- **Alteraciones cardiacas:**
Palpitaciones, taquicardia.
- **Alteraciones gastrointestinales:**
Náusea, vómito.
- **Alteraciones en el sistema inmune:**
Hipersensibilidad.
- **Alteraciones en el sistema nervioso:**
Mareo, cefalea, hiperactividad psicomotora.
- **Alteraciones psiquiátricas:**
Intranquilidad, excitabilidad, insomnio, irritabilidad, nerviosismo.
- **Alteraciones en piel y tejido subcutáneo:**
Rash, urticaria
- **Alteraciones vasculares:**
Hipertensión, incremento de la presión arterial.

Clorfeniramina

- **Sangre y sistema linfático:**
Agranulocitosis, anemia hemolítica, anemia hipoplásica, trombocitopenia.
- **Alteraciones cardiacas**
Bradycardia, extrasístoles, palpitaciones, taquicardia.
- **Alteraciones en el ojo**
Visión deteriorada; visión borrosa.
- **Alteraciones gastrointestinales**
Constipación, diarrea, sequedad en la boca, náusea, vómito.
- **Alteraciones generales y en el sitio de administración**
Malestar general, fatiga.
- **Alteraciones en el sistema inmune**
Shock anafiláctico, hipersensibilidad.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Alteraciones en el sistema nervioso**
Coordinación anormal, mareo, cefalea, sedación, somnolencia.
- **Alteraciones psiquiátricas**
Estado de confusión, euforia, excitabilidad, irritabilidad, nerviosismo, inquietud.
- **Alteraciones renales y urinarias**
Disuria, retención urinaria.
- **Alteraciones respiratorias, torácicas y en el mediastino**
Sequedad de garganta y/o nasal.
- **Alteraciones en piel y tejido subcutáneo**
Erupción en la piel, reacciones de fotosensibilidad, rash, urticaria

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 tomando sedantes o tranquilizantes, ya que se puede presentar mayor somnolencia.

Evite tomar bebidas alcohólicas, pueden aumentar la somnolencia.

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

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 metotrexato. 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.

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.

3.1.9.21. VICK® 44 EXP (JARABE)

Expediente : 209473
Radicado : 20181217170
Fecha : 22/10/2018
Interesado : Procter & Gamble Colombia LTDA.

Acta No. 24 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 100mL contiene 1.33 g de Guaifenesina

Forma farmacéutica: Jarabe

Indicaciones:

Expectorante

- Ayuda a aliviar la tos productiva
- Ayuda a eliminar las flemas

Solicitud: El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos incluir en Norma Farmacológica el producto VICK® 44 EXP (JARABE) y conceptuar la información farmacológica:

- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de Advertencias y precauciones.
- Modificación de Reacciones Adversas
- Modificación de Interacciones.
- Modificación de Posología
- Inserto allegado mediante radicado 20181217170 del 22/10/2018

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

- **Modificación de Contraindicaciones**
- **Modificación de Advertencias y precauciones**
- **Modificación de Reacciones Adversas**
- **Modificación de Interacciones**
- **Modificación de Posología**
- **Inserto allegado mediante radicado 20181217170 del 22/10/2018**

Nueva Posología:

Edad (años)	Peso (kg)	Dosis
Adultos y niños mayores de 12 años	Más de 43	1 cucharada sopera (15mL)*
Niños de 6 a 12 años	22 a 43	½ cucharada sopera

Acta No. 24 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

		(7.5mL)*
Niños de 2 a 6 años	12 a 21	½ cucharadita (3.75mL)*

(*) Repetir la dosis cada 4 a 6 horas según sea necesario, máximo 6 dosis en 24 horas.

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

La Guaifenesina no debe usarse para la tos persistente o crónica, como la que ocurre con el tabaquismo, el asma, la bronquitis crónica o el enfisema. Una tos persistente puede ser indicativa de una enfermedad grave. Si la tos persistente dura más de cinco días, es recurrente o está acompañada de fiebre, sarpullido o dolor de cabeza persistente, se debe consultar al médico.

Grandes dosis de expectorantes irritan la mucosa gástrica y pueden producir náuseas y vómitos.

Nuevas Interacciones:

Medición de ácido vanilmandélico: Efecto de interacción: una medida de ácido vanilmandélico urinario falsamente positivo. La administración de Guaifenesina puede elevar falsamente la prueba del ácido vanilmandélico (VMA) para los catecoles. Suspender la administración de Guaifenesina 48 horas antes de la recolección de muestras de orina para una prueba de ácido vanilmandélico.

Mecanismo probable: aumento de la excreción urinaria de ácido vanilmandélico.

Nueva información para Embarazo y Lactancia y Efectos sobre la capacidad para conducir:

Embarazo: la guaifenesina está clasificada dentro de la monografía de la FDA de los Estados Unidos de Norteamérica, como un expectorante y su riesgo durante el embarazo se encuentra en la categoría de riesgo tipo “C”.

El riesgo “C” durante el embarazo implica que: Estudios en reproducción animal han mostrado un efecto adverso sobre el feto o no se ha podido demostrar su inocuidad. No hay estudios adecuados y bien controlados en humanos o animales de

Acta No. 24 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

experimentación. Los fármacos incluidos en esta categoría solo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto.

Lactancia: durante la lactancia no hay investigaciones de la excreción de guaifenesina en la leche materna ni su efecto en lactantes amamantados. Es poco probable que con las dosis maternas habituales de leche materna pueda afectar al lactante, especialmente en bebés mayores de 2 meses de edad. Es mejor evitar el uso de productos con un alto contenido de alcohol durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: no se encontró en ninguna de las monografías publicadas o en los libros de textos básicos de farmacología ninguna advertencia de que la guaifenesina pueda tener algún efecto a nivel del sistema nervioso central causando alteraciones del estado de consciencia.

Nuevas Reacciones Adversas:

Los eventos adversos más comunes observados por los pacientes que han usado esta fórmula son: náuseas o vómitos.

No se han informado eventos adversos graves en los estudios clínicos realizados con formulaciones que contienen guaifenesina y se han informado muy pocos efectos secundarios no graves en los estudios clínicos. La respuesta fisiológica a un expectorante se ve afectada por la condición general de la persona, el estado de hidratación, el estado de las vías respiratorias y por otros medicamentos ingeridos con el expectorante. Las dosis grandes de expectorantes irritan la mucosa gástrica y pueden producir epigastralgia, náuseas y vómitos, pero la alteración gastrointestinal a niveles de dosificación es rara.

3.1.9.22. OMNISCAN® INYECTABLE

Expediente : 203677
Radicado : 20191080941
Fecha : 02/05/2019
Interesado : GE Healthcare Colombia S.A.S

Composición: Cada mL de solución inyectable contiene 287 mg de Gadodiamida

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Acta No. 24 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

Indicaciones:

Medio de contraste para RNM para pacientes mayores de 6 meses.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo gadodiamida o a cualquiera de los excipientes. Omniscan? Inyectable está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (tfg <30 ml/min/1,73 m²) o con lesión renal aguda y en recién nacidos de hasta 4 semanas de edad.

Advertencias y precauciones de uso:

Siempre debe considerarse la posibilidad de una reacción, incluidas las reacciones graves, las que ponen en riesgo la vida, las mortales, las anafilactoides o cardiovasculares, u otras reacciones idiosincráticas, especialmente en aquellos pacientes con hipersensibilidad clínica conocida o con antecedentes de asma u otros trastornos respiratorios alérgicos.

Existen informes sobre fibrosis sistémica nefrogénica (fsn) asociada al uso de omniscan Inyectable (gadodiamida) y de otros agentes de contraste con contenido de gadolinio en pacientes con insuficiencia renal grave o aguda.

Omniscan Inyectable está contraindicado en estos pacientes. Deben tomarse precauciones en el uso y la selección de dosis de omniscan? Inyectable en pacientes con síndrome hepatorenal. El riesgo, si existiera, de presentar fsn en pacientes con insuficiencia renal moderada no se conoce.

Antes de administrar omniscan Inyectable, todos los pacientes deben someterse a una evaluación con pruebas de laboratorio para detectar una disfunción renal.

Pacientes con insuficiencia renal:

Debido a la falta de información sobre la administración reiterativa del medicamento, las inyecciones de omniscan Inyectable no deben repetirse, salvo que el intervalo entre cada inyección sea de al menos 7 días.

Recién nacidos y lactante:

Omniscan Inyectable está contraindicado en recién nacidos de hasta 4 semanas de edad. En lactantes de hasta 1 año de edad, debido a la función renal inmadura, omniscan Inyectable solo debe usarse tras una cuidadosa consideración.

Pacientes con trastornos del sistema nervioso central:

En pacientes que padecen epilepsia o lesiones cerebrales, la probabilidad de convulsiones durante el examen puede incrementarse. Es necesario tomar precauciones cuando se

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



examina a estos pacientes (p. Ej., monitorear al paciente), y se debe disponer del equipo y de los medicamentos necesarios para el tratamiento rápido de posibles convulsiones.

Omniscan Inyectable interfiere con las mediciones séricas de calcio realizadas con algunos métodos colorimétricos (complejométricos) comúnmente utilizados en hospitales. Por lo tanto, no se recomienda utilizar tales métodos por 12 a 24 horas después de la administración de omniscan Inyectable. Si dichas mediciones son necesarias, se recomienda el uso de otros métodos.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Omniscan Inyectable solo debe utilizarse durante el embarazo en caso de que el posible beneficio justifique la posibilidad de riesgo para el feto.

Lactancia materna

El grado de secreción dentro de la leche materna es desconocido. Información disponible en animales ha demostrado la secreción de gadodiamida en la leche. No se pueden descartar riesgos para el lactante

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 precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión 1196307 COL

Nueva dosificación

Posología y forma de administración

No se requiere preparación especial del paciente. OMNISCAN™ Inyectable debe introducirse en la jeringa inmediatamente antes de su uso. Para la inyección en bolo intravenoso en la IRM cardíaca, se recomienda el uso de un inyector adecuado a una velocidad de hasta 8 ml/seg.

Para uso intravenoso. Tanto en adultos como en niños, la dosis requerida debe administrarse en forma de inyección intravenosa única. Para la IRM cardíaca, se requieren dos inyecciones para el examen de perfusión en estrés y en reposo. Para asegurar que el medio de contraste

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



haya sido inyectado en su totalidad, la línea intravenosa puede enjuagarse inyectándole cloruro de sodio 0,9%.

Use la dosis efectiva más baja. Calcule la dosis según el peso corporal del paciente y no exceda la dosis recomendada por kilogramo de peso corporal.

SNC

Dosis para adultos y niños

La dosis recomendada es de 0,1 mmol/kg de peso corporal (equivalente a 0,2 ml/kg de p.c.) hasta 100 kg. Por encima de 100 kg de peso corporal, habitualmente son suficientes 20 ml para proporcionar un contraste adecuado para el diagnóstico.

Sólo en adultos

Cuando se sospechan metástasis cerebrales, puede administrarse una dosis de 0,3 mmol/kg de p.c. (equivalente a 0,6 ml/kg de p.c.), hasta los 100 kg de p.c.

Por encima de 100 kg de p.c., un total de 60 ml suele ser suficiente. La dosis de 0,3 mmol/kg de p.c. puede administrarse como una inyección intravenosa en bolo.

En pacientes con imágenes ambiguas después de la administración de la inyección de 0,1 mmol/kg de p.c., una segunda inyección en bolo de 0,2 mmol/kg de p.c. (equivalente a 0,4 ml/kg de p.c.) puede tener un valor diagnóstico adicional cuando se administra dentro de los 20 minutos de la primera inyección.

Cuerpo Entero

Dosis para adultos

La dosis recomendada es generalmente de 0,1 mmol/kg de p.c. (equivalente a 0,2 ml/kg de p.c.) y ocasionalmente, 0,3 mmol/kg de p.c. (equivalente a 0,6 ml/kg de p.c.) hasta 100 kg de p.c.

Por encima de 100 kg de p.c., habitualmente son suficientes 20 ml (y ocasionalmente, 60 ml) para proporcionar un contraste adecuado para el diagnóstico.

Dosis para niños a partir de los 6 meses de edad

La dosis recomendada es de 0,1 mmol/kg de p.c. (equivalente a 0,2 ml/kg de p.c.)

Sólo SNC y cuerpo entero

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La adquisición de las imágenes de resonancia magnética realizada con contraste debe comenzar poco después de la administración del medio de contraste, dependiendo de la secuencia de pulsos utilizada y del protocolo del examen.

El realce óptimo se observa durante los primeros minutos posteriores a la inyección (el tiempo depende del tipo de lesión o del tejido).

El realce generalmente dura hasta 45 minutos después de la inyección del medio de contraste. Las secuencias de escaneo potenciadas en T1 son particularmente adecuadas para los exámenes con realce con contraste con OMNISCAN™ Inyectable.

Dentro del rango investigado de intensidades de campo, desde 0,15 Tesla hasta 1,5 Tesla, se encontró que el contraste relativo de la imagen era independiente de la intensidad del campo aplicado.

Angiografía

Dosis para adultos

La dosis recomendada es de 0,1 mmol/kg de p.c. (equivalente a 0,2 ml/kg de p.c.).

En casos de estenosis de las arterias abdominales e ilíacas, se ha demostrado que una dosis más elevada, de hasta 0,3 mmol/kg de p.c. (equivalente a 0,6 ml/kg de p.c.) proporciona información de diagnóstico adicional.

Las imágenes deben obtenerse durante el primer pasaje del agente de contraste, durante e inmediatamente después de la inyección, dependiendo del equipo de RM utilizado, para obtener un efecto de contraste óptimo.

Mamografía

Dosis para adultos

La dosis recomendada es 0,1 – 0,2 mmol/kg de p.c. (equivalente a 0,2 – 0,4 ml/kg de p.c.). Por encima de 100 kg de p.c., 20 - 40 ml suele ser suficiente para proporcionar un contraste adecuado para diagnóstico.

Enfermedad Arterial Coronaria (EAC)

Dosis para adultos

La dosis recomendada para la evaluación de la perfusión cardíaca es de 0,15 mmol/kg de p.c. (equivalente a 0,3 ml/kg de p.c.) administrado en dos dosis separadas de 0,075 mmol/kg de

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



p.c. (equivalente a 0,15 ml/kg de p.c.) administrado dentro de un intervalo ≥ 10 minutos; uno en estrés farmacológico seguido de uno en reposo.

Se debe administrar un agente de estrés farmacológico adecuado a través de una vía intravenosa separada. Para la evaluación del realce tardío solamente, se recomienda una dosis total de 0,15 mmol/kg de p.c. La indicación de EAC no se ha estudiado en niños.

Si este medicamento está destinado a ser utilizado con un sistema de aplicación automática, su idoneidad para el uso previsto debe ser demostrada por el fabricante del dispositivo médico. Las instrucciones para el uso del dispositivo médico se deben seguir totalmente.

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo gadodiamida o a cualquiera de los excipientes.

Omniscan TM Inyectable está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG <30 ml/min/1,73 m²) y/o con lesión renal aguda y en recién nacidos de hasta 4 semanas de edad.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y Precauciones Especiales de Uso

Siempre debe considerarse la posibilidad de una reacción, incluidas las reacciones graves, las que ponen en riesgo la vida, las mortales, las anafilactoides o cardiovasculares, u otras reacciones idiosincráticas, especialmente en aquellos pacientes con hipersensibilidad clínica conocida o con antecedentes de asma u otros trastornos respiratorios alérgicos.

Se ha informado sobre fibrosis sistémica nefrogénica (FSN) asociada al uso de Omniscan TM Inyectable (gadodiamida) y de otros agentes de contraste que contienen gadolinio en pacientes con insuficiencia renal crónica grave y/o lesión renal aguda.

Omniscan TM Inyectable está contraindicado en estos pacientes. El riesgo, en caso de existir, para el desarrollo de la FSN en pacientes con insuficiencia renal moderada es desconocido.

Antes de la administración de OMNISCAN TM Inyectable, todos los pacientes deben someterse a pruebas de detección de disfunción renal mediante pruebas de laboratorio.

Pacientes con insuficiencia renal

Debido a la falta de información sobre la administración reiterativa, las inyecciones de OMNISCAN TM Inyectable no deben repetirse, salvo que el intervalo entre cada inyección sea de al menos 7 días.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Neonatos e infantes

OMNISCAN™ INYECTABLE está contraindicado en recién nacidos de hasta 4 semanas de edad. Debido a la función renal inmadura en bebés hasta 1 año de edad, OMNISCAN™ Inyectable solo se debe utilizar en estos pacientes después de una cuidadosa consideración.

Pacientes pediátricos

El gadolinio se retiene en cerebros pediátricos en una cantidad y distribución similar a la de los adultos. Los cerebros pediátricos en desarrollo pueden ser más susceptible a los posibles efectos de la exposición a gadolinio.

Retención de gadolinio

Cantidades traza de gadolinio pueden ser retenidas en el cerebro (particularmente en el núcleo dentado y el globo pálido) y en otros tejidos durante meses o años después de la administración de ACGd. Se han identificado concentraciones más altas en hueso humano que en piel y cerebro. La evidencia no clínica sugiere que el nivel de retención de gadolinio es mayor después de la administración repetida de agentes lineales que después de la administración repetida de agentes macrocíclicos.

Se ha observado una intensidad de señal aumentada en las imágenes cerebrales potenciadas en T1 sin contraste después de administraciones múltiples de ACGd incluso en pacientes con función renal normal. Se desconoce la importancia clínica de la retención de gadolinio en el cerebro.

Existen pocos informes de cambios cutáneos patológicos que incluyen placas asociadas al gadolinio en pacientes con función renal normal. Se han recibido informes post mercado de eventos adversos que involucran múltiples sistemas de órganos en pacientes con función renal normal. No se ha establecido un vínculo causal con la retención de gadolinio. Estos eventos incluyen fatiga, astenia, síndromes de dolor y grupos heterogéneos de síntomas en los sistemas neurológico, cutáneo y musculoesquelético.

Si bien las consecuencias clínicas de la retención de gadolinio no se han establecido en pacientes con función renal normal, ciertos pacientes podrían tener un mayor riesgo. Estos incluyen pacientes que requieren múltiples dosis durante la vida, pacientes embarazadas y pacientes pediátricos.

Para minimizar los riesgos potenciales asociados con la retención de gadolinio, se recomienda utilizar la dosis efectiva más baja y realizar una evaluación cuidadosa del riesgo beneficio antes de administrar dosis repetidas.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes con trastornos del sistema nervioso central

En pacientes que sufren de epilepsia o lesiones cerebrales, la probabilidad de convulsiones durante el examen puede aumentar. Es necesario tomar precauciones al examinar estos pacientes (p. ej., monitorear al paciente), y se debe disponer del equipo y de los medicamentos necesarios para el tratamiento rápido de posibles convulsiones.

OMNISCAN™ Inyectable interfiere con las mediciones de calcio sérico con algunos métodos colorimétricos (complejométricos) comúnmente utilizados en hospitales. Por lo tanto, se recomienda no utilizar dichos métodos durante 12-24 horas después de la administración de OMNISCAN™ Inyectable. Si tales mediciones son necesarias, se recomienda el uso de otros métodos.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Ninguna conocida.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

Los ACGd cruzan la placenta y resultan en exposición para el feto y retención de gadolinio. Los datos sobre la asociación entre ACGd y los resultados adversos del feto en humanos son limitados e inconclusos. Por lo tanto, OMNISCAN™ Inyectable solo debe usarse durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto y la mujer embarazada.

Lactancia materna

No se conoce el grado de excreción en la leche humana.

Los datos disponibles en animales han demostrado la excreción de gadodiamida en la leche. No se pueden descartar riesgos para el lactante.

Fertilidad

No hay datos clínicos disponibles con respecto a los efectos sobre la fertilidad.

Efectos sobre la Capacidad para Conducir y Utilizar Máquinas

No se conocen.

Acta No. 24 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

Reacciones Adversas

Se reconocen las siguientes reacciones adversas para OMNISCAN™ Inyectable:

Trastornos de sistema inmunitario

Hipersensibilidad, incluidas las reacciones anafilactoides, shock anafiláctico/anafilactoide

Trastornos psiquiátricos

Ansiedad

Trastornos del sistema nervioso

Alteración del gusto, dolor de cabeza, mareos, convulsiones, parestesia, temblores, somnolencia, parosmia transitoria

Trastornos oculares

Alteración visual

Trastornos cardíacos

Taquicardia

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Disnea, tos, broncoespasmo, dificultad respiratoria, irritación de la garganta, estornudos

Trastornos vasculares

Rubefacción

Trastornos gastrointestinales

Náuseas, vómito, diarrea

Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos

Fibrosis sistémica nefrogénica (FSN)

Prurito, edema facial, angioedema, urticaria, sarpullido, placa en la piel*

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Artralgia

Trastornos del sistema urinario y renal

En pacientes con insuficiencia renal grave preexistente: lesión renal aguda, aumento de la creatinina en sangre

Trastornos generales y condición en el sitio de administración

Sensación de calor, dolor en el lugar de la inyección, dolor en el pecho, fiebre, escalofríos

Acta No. 24 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

* Se han notificado casos de placas en la piel asociadas a gadolinio con cuerpos escleróticos con gadodiamida, demostrado en la histología, en pacientes que de otra manera no presentan síntomas o signos de fibrosis sistémica nefrogénica.

Sobredosificación

El tratamiento de una sobredosis es sintomático. No hay ningún antídoto para este medio de contraste. El medio de contraste puede eliminarse por hemodiálisis

Nuevas reacciones adversas

Se reconocen las siguientes reacciones adversas para OMNISCAN™ Inyectable:

Trastornos de sistema inmunitario

Hipersensibilidad, incluidas las reacciones anafilactoides, shock anafiláctico/anafilactoide

Trastornos psiquiátricos

Ansiedad

Trastornos del sistema nervioso

Alteración del gusto, dolor de cabeza, mareos, convulsiones, parestesia, temblores, somnolencia, parosmia transitoria

Trastornos oculares

Alteración visual

Trastornos cardíacos

Taquicardia

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Disnea, tos, broncoespasmo, dificultad respiratoria, irritación de la garganta, estornudos

Trastornos vasculares

Rubefacción

Trastornos gastrointestinales

Náuseas, vómito, diarrea

Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos

Fibrosis sistémica nefrogénica (FSN)

Prurito, edema facial, angioedema, urticaria, sarpullido, placa en la piel*

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Artralgia

Trastornos del sistema urinario y renal

En pacientes con insuficiencia renal grave preexistente: lesión renal aguda, aumento de la creatinina en sangre

Trastornos generales y condición en el sitio de administración

Sensación de calor, dolor en el lugar de la inyección, dolor en el pecho, fiebre, escalofríos

* Se han notificado casos de placas en la piel asociadas a gadolinio con cuerpos escleróticos con gadodiamida, demostrado en la histología, en pacientes que de otra manera no presentan síntomas o signos de fibrosis sistémica nefrogénica.

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto Versión 1196307 COL**

Nueva dosificación

Posología y forma de administración

No se requiere preparación especial del paciente. **OMNISCAN™ Inyectable** debe introducirse en la jeringa inmediatamente antes de su uso. Para la inyección en bolo intravenoso en la IRM cardíaca, se recomienda el uso de un inyector adecuado a una velocidad de hasta 8 ml/seg.

Para uso intravenoso. Tanto en adultos como en niños, la dosis requerida debe administrarse en forma de inyección intravenosa única. Para la IRM cardíaca, se requieren dos inyecciones para el examen de perfusión en estrés y en reposo. Para asegurar que el medio de contraste haya sido inyectado en su totalidad, la línea intravenosa puede enjuagarse inyectándole cloruro de sodio 0,9%.

Use la dosis efectiva más baja. Calcule la dosis según el peso corporal del paciente y no exceda la dosis recomendada por kilogramo de peso corporal.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



SNC

Dosis para adultos y niños

La dosis recomendada es de 0,1 mmol/kg de peso corporal (equivalente a 0,2 ml/kg de p.c.) hasta 100 kg. Por encima de 100 kg de peso corporal, habitualmente son suficientes 20 ml para proporcionar un contraste adecuado para el diagnóstico.

Sólo en adultos

Cuando se sospechan metástasis cerebrales, puede administrarse una dosis de 0,3 mmol/kg de p.c. (equivalente a 0,6 ml/kg de p.c.), hasta los 100 kg de p.c.

Por encima de 100 kg de p.c., un total de 60 ml suele ser suficiente. La dosis de 0,3 mmol/kg de p.c. puede administrarse como una inyección intravenosa en bolo.

En pacientes con imágenes ambiguas después de la administración de la inyección de 0,1 mmol/kg de p.c., una segunda inyección en bolo de 0,2 mmol/kg de p.c. (equivalente a 0,4 ml/kg de p.c.) puede tener un valor diagnóstico adicional cuando se administra dentro de los 20 minutos de la primera inyección.

Cuerpo Entero

Dosis para adultos

La dosis recomendada es generalmente de 0,1 mmol/kg de p.c. (equivalente a 0,2 ml/kg de p.c.) y ocasionalmente, 0,3 mmol/kg de p.c. (equivalente a 0,6 ml/kg de p.c.) hasta 100 kg de p.c.

Por encima de 100 kg de p.c., habitualmente son suficientes 20 ml (y ocasionalmente, 60 ml) para proporcionar un contraste adecuado para el diagnóstico.

Dosis para niños a partir de los 6 meses de edad

La dosis recomendada es de 0,1 mmol/kg de p.c. (equivalente a 0,2 ml/kg de p.c.)

Sólo SNC y cuerpo entero

La adquisición de las imágenes de resonancia magnética realizada con contraste debe comenzar poco después de la administración del medio de contraste, dependiendo de la secuencia de pulsos utilizada y del protocolo del examen.



El realce óptimo se observa durante los primeros minutos posteriores a la inyección (el tiempo depende del tipo de lesión o del tejido).

El realce generalmente dura hasta 45 minutos después de la inyección del medio de contraste. Las secuencias de escaneo potenciadas en T1 son particularmente adecuadas para los exámenes con realce con contraste con OMNISCAN™ Inyectable.

Dentro del rango investigado de intensidades de campo, desde 0,15 Tesla hasta 1,5 Tesla, se encontró que el contraste relativo de la imagen era independiente de la intensidad del campo aplicado.

Angiografía

Dosis para adultos

La dosis recomendada es de 0,1 mmol/kg de p.c. (equivalente a 0,2 ml/kg de p.c.).

En casos de estenosis de las arterias abdominales e ilíacas, se ha demostrado que una dosis más elevada, de hasta 0,3 mmol/kg de p.c. (equivalente a 0,6 ml/kg de p.c.) proporciona información de diagnóstico adicional.

Las imágenes deben obtenerse durante el primer pasaje del agente de contraste, durante e inmediatamente después de la inyección, dependiendo del equipo de RM utilizado, para obtener un efecto de contraste óptimo.

Mamografía

Dosis para adultos

La dosis recomendada es 0,1 – 0,2 mmol/kg de p.c. (equivalente a 0,2 – 0,4 ml/kg de p.c.).

Por encima de 100 kg de p.c., 20 - 40 ml suele ser suficiente para proporcionar un contraste adecuado para diagnóstico.

Enfermedad Arterial Coronaria (EAC)

Dosis para adultos

La dosis recomendada para la evaluación de la perfusión cardíaca es de 0,15 mmol/kg de p.c. (equivalente a 0,3 ml/kg de p.c.) administrado en dos dosis separadas de 0,075 mmol/kg de p.c. (equivalente a 0,15 ml/kg de p.c.) administrado dentro de un intervalo \geq 10 minutos; uno en estrés farmacológico seguido de uno en reposo.



Se debe administrar un agente de estrés farmacológico adecuado a través de una vía intravenosa separada. Para la evaluación del realce tardío solamente, se recomienda una dosis total de 0,15 mmol/kg de p.c. La indicación de EAC no se ha estudiado en niños.

Si este medicamento está destinado a ser utilizado con un sistema de aplicación automática, su idoneidad para el uso previsto debe ser demostrada por el fabricante del dispositivo médico. Las instrucciones para el uso del dispositivo médico se deben seguir totalmente.

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo gadodiamida o a cualquiera de los excipientes.

Omniscan™ Inyectable está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG <30 ml/min/1,73 m²) y/o con lesión renal aguda y en recién nacidos de hasta 4 semanas de edad.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y Precauciones Especiales de Uso

Siempre debe considerarse la posibilidad de una reacción, incluidas las reacciones graves, las que ponen en riesgo la vida, las mortales, las anafilactoides o cardiovasculares, u otras reacciones idiosincráticas, especialmente en aquellos pacientes con hipersensibilidad clínica conocida o con antecedentes de asma u otros trastornos respiratorios alérgicos.

Se ha informado sobre fibrosis sistémica nefrogénica (FSN) asociada al uso de Omniscan™ Inyectable (gadodiamida) y de otros agentes de contraste que contienen gadolinio en pacientes con insuficiencia renal crónica grave y/o lesión renal aguda.

Omniscan™ Inyectable está contraindicado en estos pacientes. El riesgo, en caso de existir, para el desarrollo de la FSN en pacientes con insuficiencia renal moderada es desconocido.

Antes de la administración de OMNISCAN™ Inyectable, todos los pacientes deben someterse a pruebas de detección de disfunción renal mediante pruebas de laboratorio.

Pacientes con insuficiencia renal

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debido a la falta de información sobre la administración reiterativa, las inyecciones de OMNISCAN™ Inyectable no deben repetirse, salvo que el intervalo entre cada inyección sea de al menos 7 días.

Neonatos e infantes

OMNISCAN™ INYECTABLE está contraindicado en recién nacidos de hasta 4 semanas de edad. Debido a la función renal inmadura en bebés hasta 1 año de edad, OMNISCAN™ Inyectable solo se debe utilizar en estos pacientes después de una cuidadosa consideración.

Pacientes pediátricos

El gadolinio se retiene en cerebros pediátricos en una cantidad y distribución similar a la de los adultos. Los cerebros pediátricos en desarrollo pueden ser más susceptible a los posibles efectos de la exposición a gadolinio.

Retención de gadolinio

Cantidades traza de gadolinio pueden ser retenidas en el cerebro (particularmente en el núcleo dentado y el globo pálido) y en otros tejidos durante meses o años después de la administración de ACGd. Se han identificado concentraciones más altas en hueso humano que en piel y cerebro. La evidencia no clínica sugiere que el nivel de retención de gadolinio es mayor después de la administración repetida de agentes lineales que después de la administración repetida de agentes macrocíclicos.

Se ha observado una intensidad de señal aumentada en las imágenes cerebrales potenciadas en T1 sin contraste después de administraciones múltiples de ACGd incluso en pacientes con función renal normal. Se desconoce la importancia clínica de la retención de gadolinio en el cerebro.

Existen pocos informes de cambios cutáneos patológicos que incluyen placas asociadas al gadolinio en pacientes con función renal normal. Se han recibido informes post mercado de eventos adversos que involucran múltiples sistemas de órganos en pacientes con función renal normal. No se ha establecido un vínculo causal con la retención de gadolinio. Estos eventos incluyen fatiga, astenia, síndromes de dolor y grupos heterogéneos de síntomas en los sistemas neurológico, cutáneo y musculoesquelético.

Si bien las consecuencias clínicas de la retención de gadolinio no se han establecido en pacientes con función renal normal, ciertos pacientes podrían tener un mayor riesgo. Estos incluyen pacientes que requieren múltiples dosis durante la vida, pacientes embarazadas y pacientes pediátricos.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para minimizar los riesgos potenciales asociados con la retención de gadolinio, se recomienda utilizar la dosis efectiva más baja y realizar una evaluación cuidadosa del riesgo beneficio antes de administrar dosis repetidas.

Pacientes con trastornos del sistema nervioso central

En pacientes que sufren de epilepsia o lesiones cerebrales, la probabilidad de convulsiones durante el examen puede aumentar. Es necesario tomar precauciones al examinar estos pacientes (p. ej., monitorear al paciente), y se debe disponer del equipo y de los medicamentos necesarios para el tratamiento rápido de posibles convulsiones.

OMNISCAN™ Inyectable interfiere con las mediciones de calcio sérico con algunos métodos colorimétricos (complejométricos) comúnmente utilizados en hospitales. Por lo tanto, se recomienda no utilizar dichos métodos durante 12-24 horas después de la administración de OMNISCAN™ Inyectable. Si tales mediciones son necesarias, se recomienda el uso de otros métodos.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Ninguna conocida.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

Los ACGd cruzan la placenta y resultan en exposición para el feto y retención de gadolinio. Los datos sobre la asociación entre ACGd y los resultados adversos del feto en humanos son limitados e inconclusos. Por lo tanto, OMNISCAN™ Inyectable solo debe usarse durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto y la mujer embarazada.

Lactancia materna

No se conoce el grado de excreción en la leche humana.

Los datos disponibles en animales han demostrado la excreción de gadodiamida en la leche. No se pueden descartar riesgos para el lactante.

Fertilidad



La salud
es de todos

Minsalud

No hay datos clínicos disponibles con respecto a los efectos sobre la fertilidad.

Efectos sobre la Capacidad para Conducir y Utilizar Máquinas

No se conocen.

Reacciones Adversas

Se reconocen las siguientes reacciones adversas para OMNISCAN™ Inyectable:

Trastornos de sistema inmunitario

Hipersensibilidad, incluidas las reacciones anafilactoides, shock anafiláctico/anafilactoide

Trastornos psiquiátricos

Ansiedad

Trastornos del sistema nervioso

Alteración del gusto, dolor de cabeza, mareos, convulsiones, parestesia, temblores, somnolencia, parosmia transitoria

Trastornos oculares

Alteración visual

Trastornos cardíacos

Taquicardia

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Disnea, tos, broncoespasmo, dificultad respiratoria, irritación de la garganta, estornudos

Trastornos vasculares

Rubefacción

Trastornos gastrointestinales

Náuseas, vómito, diarrea

Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos

Fibrosis sistémica nefrogénica (FSN)

Prurito, edema facial, angioedema, urticaria, sarpullido, placa en la piel*

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Artralgia

Acta No. 24 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 sistema urinario y renal

En pacientes con insuficiencia renal grave preexistente: lesión renal aguda, aumento de la creatinina en sangre

Trastornos generales y condición en el sitio de administración

Sensación de calor, dolor en el lugar de la inyección, dolor en el pecho, fiebre, escalofríos

*** Se han notificado casos de placas en la piel asociadas a gadolinio con cuerpos escleróticos con gadodiamida, demostrado en la histología, en pacientes que de otra manera no presentan síntomas o signos de fibrosis sistémica nefrogénica.**

Sobredosificación

El tratamiento de una sobredosis es sintomático. No hay ningún antídoto para este medio de contraste. El medio de contraste puede eliminarse por hemodiálisis

Nuevas reacciones adversas

Se reconocen las siguientes reacciones adversas para OMNISCAN™ Inyectable:

Trastornos de sistema inmunitario

Hipersensibilidad, incluidas las reacciones anafilactoides, shock anafiláctico/anafilactoide

Trastornos psiquiátricos

Ansiedad

Trastornos del sistema nervioso

Alteración del gusto, dolor de cabeza, mareos, convulsiones, parestesia, temblores, somnolencia, parosmia transitoria

Trastornos oculares

Alteración visual

Trastornos cardíacos

Taquicardia

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Disnea, tos, broncoespasmo, dificultad respiratoria, irritación de la garganta, estornudos

Acta No. 24 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 vasculares
Rubefacción

Trastornos gastrointestinales
Náuseas, vómito, diarrea

Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos
Fibrosis sistémica nefrogénica (FSN)
Prurito, edema facial, angioedema, urticaria, sarpullido, placa en la piel*

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Artralgia

Trastornos del sistema urinario y renal
En pacientes con insuficiencia renal grave preexistente: lesión renal aguda, aumento de la creatinina en sangre

Trastornos generales y condición en el sitio de administración
Sensación de calor, dolor en el lugar de la inyección, dolor en el pecho, fiebre, escalofríos

*** Se han notificado casos de placas en la piel asociadas a gadolinio con cuerpos escleróticos con gadodiamida, demostrado en la histología, en pacientes que de otra manera no presentan síntomas o signos de fibrosis sistémica nefrogénica.**

3.1.9.23. DIPROFOS® INYECTABLE

Expediente : 53393
Radicado : 20191083499
Fecha : 06/05/2019
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición:
Cada ampolla por 1 mL contiene 5 mg de Dipropionato de Betametasona equivalente a betametasona + 2 mg de Fosfato Disódico de Betametasona equivalente a Betametasona

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:
Terapia corticosteroide.

Contraindicaciones:

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infecciones fúngicas sistémicas, osteoporosis o antecedentes de las mismas. Adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave, hipertensión arterial, tuberculosis activa a menos que se utilicen medicamentos quimioterapéuticos.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión 08-2017a
- Información para prescribir Versión 08-2017a

Nueva dosificación

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Agitar antes de usar.

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

Posología

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

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

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

Método de Administración

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

Administración sistémica

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Varias enfermedades dermatológicas responden bien a una inyección IM de 1 mL de DIPROFOS® Inyectable, que puede repetirse dependiendo de cómo responda el trastorno.

En los trastornos respiratorios, se ha obtenido alivio de los síntomas unas pocas horas después de una inyección de DIPROFOS® Inyectable IM. El control eficaz de los síntomas se obtiene con 1 a 2 mL en casos de asma bronquial, fiebre del heno, bronquitis alérgica y rinitis alérgica.

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

Administración local

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

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

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

Para la bursitis crónica:

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

Para tendinitis, tenosinovitis y peritendinitis:

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

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

Para la artritis reumatoide y la osteoartritis:

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Dosificaciones recomendadas:

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

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

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

Para trastornos dermatológicos:

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

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

Para los trastornos del pie sensibles a los corticosteroides:

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

Dosis recomendadas a intervalos de aproximadamente una semana:

Bursitis Debajo de un callo: 0.25 a 0.5 mL
 Debajo de un espolón calcáneo: 0.5 mL
 Debajo de un hallux rigidus: 0.5 mL
 En un varo del quinto dedo: 0.5 mL

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

Nuevas contraindicaciones

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y Precauciones

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

DIPROFOS® Inyectable no es para uso intravenoso.

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

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

Una técnica aséptica estricta es obligatoria en el uso de DIPROFOS® Inyectable.

DIPROFOS® Inyectable se debe administrar por vía intramuscular con precaución a pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática.

Las inyecciones IM de corticosteroides se deben administrar profundas en las grandes masas musculares para evitar la atrofia local del tejido.

La administración en tejido blando, intralesional e intraarticular de un corticosteroide puede producir efectos sistémicos como también locales.

El examen de cualquier líquido articular presente es necesario para excluir un proceso séptico. Se debe evitar la inyección local en una articulación infectada previamente. Un aumento marcado en el dolor e hinchazón local, restricción adicional del movimiento articular, fiebre y malestar son sugestivos de artritis séptica. Si el diagnóstico de sepsis se confirma, se debe instaurar una terapia antimicrobiana apropiada.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Después de la terapia con corticosteroide intraarticular, el paciente debe tener cuidado de evitar el sobreuso de la articulación en la cual se ha obtenido un beneficio sintomático.

Con terapia corticosteroide a largo plazo, la transferencia de la administración parenteral a la oral se debe considerar después de sopesar los beneficios y riesgos potenciales.

Se pueden requerir ajustes de la dosis con la remisión o exacerbación del proceso de la enfermedad, la respuesta individual del paciente a la terapia y exposición del paciente al estrés emocional o físico tal como una infección seria, cirugía o lesión. El monitoreo puede ser necesario hasta por un año después de la cesación de la terapia de corticosteroides a largo plazo o en altas dosis.

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

El uso prolongado de corticosteroides puede producir cataratas subcapsulares posteriores (especialmente en niños), glaucoma con posible daño a los nervios ópticos, y puede aumentar las infecciones oculares secundarias debido a hongos o virus.

Dosis promedio o grandes de corticosteroides pueden causar la elevación de la presión sanguínea, retención de sal y agua, y aumento en la excreción de potasio. Es menos probable que estos efectos ocurran con los derivados sintéticos excepto cuando se utilizan en grandes dosis. Se puede considerar la restricción de sal en la dieta y el suplemento de potasio. Todos los corticosteroides aumentan la excreción de calcio.

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

Se les debe advertir a los pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides que deben evitar la exposición a la varicela o sarampión y, si ha habido exposición, buscar asesoría médica. Esto es de particular importancia en niños.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La terapia de corticosteroides en la tuberculosis activa se debe limitar a esos casos de tuberculosis fulminante o diseminada en los cuales se utiliza el corticosteroide para el manejo en asociación con un régimen de antituberculosos apropiado.

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

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

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

El efecto corticosteroide se aumenta en pacientes con hipotiroidismo o en aquellos con cirrosis.

El uso cauteloso de corticosteroides se recomienda en pacientes con herpes simple ocular debido a una posible perforación de la córnea.

Pueden aparecer desequilibrios psíquicos con la terapia de corticosteroides. La inestabilidad emocional o tendencias psicóticas existentes se pueden agravar por los corticosteroides.

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

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

Dado que la administración de corticosteroides puede alterar los índices de crecimiento e inhibir la producción de corticosteroides endógenos en infantes y niños, se debe seguir

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cuidadosamente el crecimiento y desarrollo de estos pacientes que reciben terapia prolongada.

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

USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

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

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

Nuevas interacciones

Interacciones farmacológicas

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

El uso concurrente del fenobarbital, fenitoina, rifampina o efedrina puede aumentar el metabolismo de los corticosteroides, reduciendo sus efectos terapéuticos.

Los pacientes que reciben un corticosteroide y un estrógeno se deben observar debido a los excesivos efectos del corticosteroide.

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

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

Los efectos combinados de los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos o alcohol con glucocorticosteroides pueden resultar en un aumento en la ocurrencia o severidad de la ulceración gastrointestinal.

Los corticosteroides pueden disminuir las concentraciones del salicilato sanguíneo. El ácido acetil salicílico se debe utilizar con cautela en asociación con los corticosteroides en la hipoprotrombinemia.

Los ajustes en la dosificación de un medicamento antidiabético pueden ser necesarios cuando se administran corticosteroides a diabéticos.

La terapia concomitante con glucocorticosteroides puede inhibir la respuesta a la somatotropina

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto Versión 08-2017a**
- **Información para prescribir Versión 08-2017a**

Nueva dosificación

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Agitar antes de usar.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Posología

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

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

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

Método de Administración

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

Administración sistémica

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

Varias enfermedades dermatológicas responden bien a una inyección IM de 1 mL de DIPROFOS® Inyectable, que puede repetirse dependiendo de cómo responda el trastorno.

En los trastornos respiratorios, se ha obtenido alivio de los síntomas unas pocas horas después de una inyección de DIPROFOS® Inyectable IM. El control eficaz de los síntomas se obtiene con 1 a 2 mL en casos de asma bronquial, fiebre del heno, bronquitis alérgica y rinitis alérgica.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Administración local

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

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

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

Para la bursitis crónica:

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

Para tendinitis, tenosinovitis y peritendinitis:

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

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

Para la artritis reumatoide y la osteoartritis:

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

Dosificaciones recomendadas:

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

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

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

Para trastornos dermatológicos:



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

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

Para los trastornos del pie sensibles a los corticosteroides:

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

Dosis recomendadas a intervalos de aproximadamente una semana:

Bursitis
Debajo de un callo: 0.25 a 0.5 mL
Debajo de un espolón calcáneo: 0.5 mL
Debajo de un hallux rigidus: 0.5 mL
En un varo del quinto dedo: 0.5 mL

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

Nuevas contraindicaciones

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

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y Precauciones

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

Acta No. 24 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

DIPROFOS® Inyectable no es para uso intravenoso.

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

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

Una técnica aséptica estricta es obligatoria en el uso de DIPROFOS® Inyectable.

DIPROFOS® Inyectable se debe administrar por vía intramuscular con precaución a pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática.

Las inyecciones IM de corticosteroides se deben administrar profundas en las grandes masas musculares para evitar la atrofia local del tejido.

La administración en tejido blando, intralesional e intraarticular de un corticosteroide puede producir efectos sistémicos como también locales.

El examen de cualquier líquido articular presente es necesario para excluir un proceso séptico. Se debe evitar la inyección local en una articulación infectada previamente. Un aumento marcado en el dolor e hinchazón local, restricción adicional del movimiento articular, fiebre y malestar son sugestivos de artritis séptica. Si el diagnóstico de sepsis se confirma, se debe instaurar una terapia antimicrobiana apropiada.

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

Después de la terapia con corticosteroide intraarticular, el paciente debe tener cuidado de evitar el sobreuso de la articulación en la cual se ha obtenido un beneficio sintomático.

Acta No. 24 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





Con terapia corticosteroide a largo plazo, la transferencia de la administración parenteral a la oral se debe considerar después de sopesar los beneficios y riesgos potenciales.

Se pueden requerir ajustes de la dosis con la remisión o exacerbación del proceso de la enfermedad, la respuesta individual del paciente a la terapia y exposición del paciente al estrés emocional o físico tal como una infección seria, cirugía o lesión. El monitoreo puede ser necesario hasta por un año después de la cesación de la terapia de corticosteroides a largo plazo o en altas dosis.

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

El uso prolongado de corticosteroides puede producir cataratas subcapsulares posteriores (especialmente en niños), glaucoma con posible daño a los nervios ópticos, y puede aumentar las infecciones oculares secundarias debido a hongos o virus.

Dosis promedio o grandes de corticosteroides pueden causar la elevación de la presión sanguínea, retención de sal y agua, y aumento en la excreción de potasio. Es menos probable que estos efectos ocurran con los derivados sintéticos excepto cuando se utilizan en grandes dosis. Se puede considerar la restricción de sal en la dieta y el suplemento de potasio. Todos los corticosteroides aumentan la excreción de calcio.

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

Se les debe advertir a los pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides que deben evitar la exposición a la varicela o sarampión y, si ha habido exposición, buscar asesoría médica. Esto es de particular importancia en niños.

La terapia de corticosteroides en la tuberculosis activa se debe limitar a esos casos de tuberculosis fulminante o diseminada en los cuales se utiliza el corticosteroide para el manejo en asociación con un régimen de antituberculosos apropiado.

Si los corticosteroides están indicados en pacientes con tuberculosis latente o reactividad a la tuberculina, una observación minuciosa es necesaria debido a que

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



puede ocurrir la reactivación de la enfermedad. Durante la terapia prolongada de corticosteroides, los pacientes deben recibir quimioprofilaxis. Si se utiliza rifampina en un programa quimioproláctico, se debe considerar su efecto de aumento en la depuración hepática metabólica de los corticosteroides; se puede requerir el ajuste de la dosis del corticosteroide.

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

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

El efecto corticosteroide se aumenta en pacientes con hipotiroidismo o en aquellos con cirrosis.

El uso cauteloso de corticosteroides se recomienda en pacientes con herpes simple ocular debido a una posible perforación de la córnea.

Pueden aparecer desequilibrios psíquicos con la terapia de corticosteroides. La inestabilidad emocional o tendencias psicóticas existentes se pueden agravar por los corticosteroides.

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

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

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

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

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

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

Nuevas interacciones

Interacciones farmacológicas

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

El uso concurrente del fenobarbital, fenitoina, rifampina o efedrina puede aumentar el metabolismo de los corticosteroides, reduciendo sus efectos terapéuticos.

Los pacientes que reciben un corticosteroide y un estrógeno se deben observar debido a los excesivos efectos del corticosteroide.

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



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

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

Los efectos combinados de los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos o alcohol con glucocorticosteroides pueden resultar en un aumento en la ocurrencia o severidad de la ulceración gastrointestinal.

Los corticosteroides pueden disminuir las concentraciones del salicilato sanguíneo. El ácido acetil salicílico se debe utilizar con cautela en asociación con los corticosteroides en la hipoprotrombinemia.

Los ajustes en la dosificación de un medicamento antidiabético pueden ser necesarios cuando se administran corticosteroides a diabéticos.

La terapia concomitante con glucocorticosteroides puede inhibir la respuesta a la somatotropina

3.1.9.24. DIPROSPAN® INYECTABLE JERINGA PRELLENADA

Expediente : 226529
Radicado : 20191083509 / 20191087536 / 20191109430
Fecha : 10/06/2019
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición:

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

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:

Terapia Corticosteroide

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

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

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

Solicitud: El interesado 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 precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión 08-2017a
- Información para Prescribir Versión 08-2017a

Nueva dosificación

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Agitar antes de usar.

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

Posología

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

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

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

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Método de Administración

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

Administración sistémica

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

Varias enfermedades dermatológicas responden bien a una inyección IM de 1 mL de DIPROSPAN® Inyectable, que puede repetirse dependiendo de cómo responda el trastorno.

En los trastornos respiratorios, se ha obtenido alivio de los síntomas unas pocas horas después de una inyección de DIPROSPAN® Inyectable IM. El control eficaz de los síntomas se obtiene con 1 a 2 mL en casos de asma bronquial, fiebre del heno, bronquitis alérgica y rinitis alérgica.

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

Administración local

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

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

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

Para la bursitis crónica:

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

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para tendinitis, tenosinovitis y peritendinitis:

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

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

Para la artritis reumatoide y la osteoartritis:

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

Dosificaciones recomendadas:

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

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

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

Para trastornos dermatológicos:

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

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

Para los trastornos del pie sensibles a los corticosteroides:

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

Dosis recomendadas a intervalos de aproximadamente una semana:

Bursitis Debajo de un callo: 0.25 a 0.5 mL
 Debajo de un espolón calcáneo: 0.5 mL
 Debajo de un hallux rigidus: 0.5 mL
 En un varo del quinto dedo: 0.5 mL

Quiste sinovial: 0,25 a 0,5 mL

Metatarsalgia de Morton: 0,25 a 0,5 mL

Tenosinovitis: 0.5 mL

Periostitis del cuboides: 0.5 mL

Acta No. 24 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

Artritis gotosa aguda: 0.5 a 1 mL

Nuevas contraindicaciones

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

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y Precauciones

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

DIPROSPAN® Inyectable no es para uso intravenoso.

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

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

Una técnica aséptica estricta es obligatoria en el uso de DIPROSPAN® Inyectable.

DIPROSPAN® Inyectable se debe administrar por vía intramuscular con precaución a pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática.

Las inyecciones IM de corticosteroides se deben administrar profundas en las grandes masas musculares para evitar la atrofia local del tejido.

La administración en tejido blando, intralesional e intraarticular de un corticosteroide puede producir efectos sistémicos como también locales.

Acta No. 24 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





El examen de cualquier líquido articular presente es necesario para excluir un proceso séptico. Se debe evitar la inyección local en una articulación infectada previamente. Un aumento marcado en el dolor e hinchazón local, restricción adicional del movimiento articular, fiebre y malestar son sugestivos de artritis séptica. Si el diagnóstico de sepsis se confirma, se debe instaurar una terapia antimicrobiana apropiada.

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

Después de la terapia con corticosteroide intraarticular, el paciente debe tener cuidado de evitar el sobreuso de la articulación en la cual se ha obtenido un beneficio sintomático.

Con terapia corticosteroide a largo plazo, la transferencia de la administración parenteral a la oral se debe considerar después de sopesar los beneficios y riesgos potenciales.

Se pueden requerir ajustes de la dosis con la remisión o exacerbación del proceso de la enfermedad, la respuesta individual del paciente a la terapia y exposición del paciente al estrés emocional o físico tal como una infección seria, cirugía o lesión. El monitoreo puede ser necesario hasta por un año después de la cesación de la terapia de corticosteroides a largo plazo o en altas dosis.

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

El uso prolongado de corticosteroides puede producir cataratas subcapsulares posteriores (especialmente en niños), glaucoma con posible daño a los nervios ópticos, y puede aumentar las infecciones oculares secundarias debido a hongos o virus.

Dosis promedio o grandes de corticosteroides pueden causar la elevación de la presión sanguínea, retención de sal y agua, y aumento en la excreción de potasio. Es menos probable que estos efectos ocurran con los derivados sintéticos excepto cuando se utilizan en grandes dosis. Se puede considerar la restricción de sal en la dieta y el suplemento de potasio. Todos los corticosteroides aumentan la excreción de calcio.

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

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se les debe advertir a los pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides que deben evitar la exposición a la varicela o sarampión y, si ha habido exposición, buscar asesoría médica. Esto es de particular importancia en niños.

La terapia de corticosteroides en la tuberculosis activa se debe limitar a esos casos de tuberculosis fulminante o diseminada en los cuales se utiliza el corticosteroide para el manejo en asociación con un régimen de antituberculosos apropiado.

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

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

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

El efecto corticosteroide se aumenta en pacientes con hipotiroidismo o en aquellos con cirrosis.

El uso cauteloso de corticosteroides se recomienda en pacientes con herpes simple ocular debido a una posible perforación de la córnea.

Pueden aparecer desequilibrios psíquicos con la terapia de corticosteroides. La inestabilidad emocional o tendencias psicóticas existentes se pueden agravar por los corticosteroides.

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



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

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

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

USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

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

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

Nuevas reacciones adversas

Alteraciones de líquidos y electrolitos

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

Musculoesqueléticas

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

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Gastrointestinales

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

Dermatológicas

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

Neurológicas

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

Endocrinas

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

Oftálmicas

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

Metabólicas

Equilibrio de nitrógeno negativo debido al catabolismo proteico.

Psiquiátricas

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

Otras

Reacciones anafilactoides o de hipersensibilidad e hipotensivas o tipo shock.

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

Nuevas interacciones

Interacciones farmacológicas

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

El uso concurrente del fenobarbital, fenitoina, rifampina o efedrina puede aumentar el metabolismo de los corticosteroides, reduciendo sus efectos terapéuticos.

Los pacientes que reciben un corticosteroide y un estrógeno se deben observar debido a los excesivos efectos del corticosteroide.

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

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

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

Los efectos combinados de los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos o alcohol con glucocorticosteroides pueden resultar en un aumento en la ocurrencia o severidad de la ulceración gastrointestinal.

Los corticosteroides pueden disminuir las concentraciones del salicilato sanguíneo. El ácido acetil salicílico se debe utilizar con cautela en asociación con los corticosteroides en la hipoprotrombinemia.

Los ajustes en la dosificación de un medicamento antidiabético pueden ser necesarios cuando se administran corticosteroides a diabéticos.

La terapia concomitante con glucocorticosteroides puede inhibir la respuesta a la somatotropina

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



debe mencionar específicamente la posología incluyendo intervalo de dosificación, teniendo en cuenta que se trata de un preparado de depósito para larga duración.

Adicionalmente, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**

Nuevas contraindicaciones

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

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y Precauciones

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

DIPROSPAN® Inyectable no es para uso intravenoso.

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

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

Una técnica aséptica estricta es obligatoria en el uso de DIPROSPAN® Inyectable.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



DIPROSPAN® Inyectable se debe administrar por vía intramuscular con precaución a pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática.

Las inyecciones IM de corticosteroides se deben administrar profundas en las grandes masas musculares para evitar la atrofia local del tejido.

La administración en tejido blando, intralesional e intraarticular de un corticosteroide puede producir efectos sistémicos como también locales.

El examen de cualquier líquido articular presente es necesario para excluir un proceso séptico. Se debe evitar la inyección local en una articulación infectada previamente. Un aumento marcado en el dolor e hinchazón local, restricción adicional del movimiento articular, fiebre y malestar son sugestivos de artritis séptica. Si el diagnóstico de sepsis se confirma, se debe instaurar una terapia antimicrobiana apropiada.

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

Después de la terapia con corticosteroide intraarticular, el paciente debe tener cuidado de evitar el sobreuso de la articulación en la cual se ha obtenido un beneficio sintomático.

Con terapia corticosteroide a largo plazo, la transferencia de la administración parenteral a la oral se debe considerar después de sopesar los beneficios y riesgos potenciales.

Se pueden requerir ajustes de la dosis con la remisión o exacerbación del proceso de la enfermedad, la respuesta individual del paciente a la terapia y exposición del paciente al estrés emocional o físico tal como una infección seria, cirugía o lesión. El monitoreo puede ser necesario hasta por un año después de la cesación de la terapia de corticosteroides a largo plazo o en altas dosis.

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

El uso prolongado de corticosteroides puede producir cataratas subcapsulares posteriores (especialmente en niños), glaucoma con posible daño a los nervios

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ópticos, y puede aumentar las infecciones oculares secundarias debido a hongos o virus.

Dosis promedio o grandes de corticosteroides pueden causar la elevación de la presión sanguínea, retención de sal y agua, y aumento en la excreción de potasio. Es menos probable que estos efectos ocurran con los derivados sintéticos excepto cuando se utilizan en grandes dosis. Se puede considerar la restricción de sal en la dieta y el suplemento de potasio. Todos los corticosteroides aumentan la excreción de calcio.

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

Se les debe advertir a los pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides que deben evitar la exposición a la varicela o sarampión y, si ha habido exposición, buscar asesoría médica. Esto es de particular importancia en niños.

La terapia de corticosteroides en la tuberculosis activa se debe limitar a esos casos de tuberculosis fulminante o diseminada en los cuales se utiliza el corticosteroide para el manejo en asociación con un régimen de antituberculosos apropiado.

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

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

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

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mineralocorticoide, se debe administrar sal y/o un mineralocorticoide de forma concurrente.

El efecto corticosteroide se aumenta en pacientes con hipotiroidismo o en aquellos con cirrosis.

El uso cauteloso de corticosteroides se recomienda en pacientes con herpes simple ocular debido a una posible perforación de la córnea.

Pueden aparecer desequilibrios psíquicos con la terapia de corticosteroides. La inestabilidad emocional o tendencias psicóticas existentes se pueden agravar por los corticosteroides.

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

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

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

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

USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

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

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Nuevas reacciones adversas

Alteraciones de líquidos y electrolitos

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

Musculoesqueléticas

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

Gastrointestinales

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

Dermatológicas

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

Neurológicas

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

Endocrinas

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

Oftálmicas

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Metabólicas

Equilibrio de nitrógeno negativo debido al catabolismo proteico.

Psiquiátricas

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

Otras

Reacciones anafilactoides o de hipersensibilidad e hipotensivas o tipo shock.

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

Nuevas interacciones

Interacciones farmacológicas

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

El uso concurrente del fenobarbital, fenitoina, rifampina o efedrina puede aumentar el metabolismo de los corticosteroides, reduciendo sus efectos terapéuticos.

Los pacientes que reciben un corticosteroide y un estrógeno se deben observar debido a los excesivos efectos del corticosteroide.

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

El uso concurrente de los corticosteroides con diuréticos reductores del potasio puede mejorar la hipocalcemia. El uso concurrente de corticosteroides con glicósidos cardiacos puede aumentar la posibilidad de arritmias o la toxicidad de digitálicos asociados con la hipocalcemia. Los corticosteroides pueden aumentar la reducción del

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



potasio causada por la anfotericina B. En todos los pacientes que toman cualquiera de estas combinaciones de terapia farmacológica, se deben monitorear de cerca las determinaciones de electrolitos séricos, particularmente los niveles de potasio.

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

Los efectos combinados de los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos o alcohol con glucocorticosteroides pueden resultar en un aumento en la ocurrencia o severidad de la ulceración gastrointestinal.

Los corticosteroides pueden disminuir las concentraciones del salicilato sanguíneo. El ácido acetil salicílico se debe utilizar con cautela en asociación con los corticosteroides en la hipoprotrombinemia.

Los ajustes en la dosificación de un medicamento antidiabético pueden ser necesarios cuando se administran corticosteroides a diabéticos.

La terapia concomitante con glucocorticosteroides puede inhibir la respuesta a la somatotropina.

En cuanto a la dosificación, la Sala considera que el interesado debe mencionar específicamente la posología incluyendo intervalo de dosificación, teniendo en cuenta que se trata de un preparado de depósito para larga duración. Ajustar el inserto e ipp.

**3.1.9.25. VIMPAT® 50 MGTABLETAS
VIMPAT® 100 MGTABLETAS
VIMPAT® 150 MGTABLETAS
VIMPAT® 200 MGTABLETAS**

Expediente : 20010102 / 20010103 / 20010104 / 20010105
Radicado : 20191131059 / 20191131074 / 20191131080 / 20191131089
Fecha : 11/07/2019
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

- Cada tableta contiene 50 mg de Lacosamida
- Cada tableta contiene 100 mg de Lacosamida
- Cada tableta contiene 150 mg de Lacosamida
- Cada tableta contiene 200 mg de Lacosamida

Acta No. 24 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

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Vimpat ® está indicado como

- monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.
- terapia adjunta en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, o a cualquiera de los excipientes. Pacientes con alteraciones aurículoventricular (av) de segundo o tercer grado de bloqueo av. Embarazo, lactancia, niños menores de 16 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 contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión junio 2019 CCDS Lacosamida c2015-034 + c2016-010 + c2017-017+c2018-009+c2018-018
- Información para Prescribir Versión junio 2019 CCDS Lacosamida c2015-034+c2016-010+c2017-017+c2018-009+c2018-018

Nueva dosificación

Posología:

- Monoterapia

Monoterapia inicial

Pacientes que actualmente no están recibiendo tratamiento con medicamentos antiepilépticos pueden iniciar la monoterapia con lacosamida.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis inicial recomendada es de 100 mg dos veces al día (200 mg/día) la cual se debe aumentar a una dosis terapéutica de 150 mg dos veces al día (300 mg/día) después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis se puede incrementar adicionalmente en intervalos semanales en 50 mg dos veces al día (100 mg/día), hasta una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

- Conversión a la monoterapia

Para los pacientes que se convertirán a la monoterapia con lacosamida, la dosis inicial recomendada es de 100 mg dos veces al día (200 mg/día) la cual se debe aumentar a una dosis terapéutica de 150 mg dos veces al día (300 mg/día) después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis se puede incrementar adicionalmente en intervalos semanales en 50 mg dos veces al día (100 mg/día), hasta una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

La dosis diaria de mantenimiento recomendada se debe mantener al menos durante 3 días antes de iniciar la conversión a la monoterapia con lacosamida. Se recomienda un retiro gradual del medicamento antiepiléptico concomitante durante al menos 6 semanas. Si el paciente recibe más de un medicamento antiepiléptico, los medicamentos antiepilépticos se deben retirar de forma secuencial.

No se han establecido la seguridad y eficacia de la lacosamida para la conversión simultánea a la monoterapia a partir de dos o más medicamentos antiepilépticos concomitantes.

- Terapia de adición

La dosis de inicio recomendada es de 50 mg dos veces al día, la cual deberá incrementarse a una dosis terapéutica inicial de 100 mg dos veces al día después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis de mantenimiento se puede aumentar adicionalmente en 50 mg dos veces al día cada semana, hasta un máximo recomendado de dosis diaria de 400 mg (200 mg dos veces al día).

Inicio del tratamiento con lacosamida con una dosis de carga

El tratamiento con lacosamida (monoterapia inicial, conversión a la monoterapia y terapia de adición) también se puede iniciar el tratamiento con lacosamida con una única dosis de carga de 200 mg, seguida aproximadamente 12 horas más tarde por un régimen de dosis de mantenimiento de 100 mg dos veces al día (200 mg/día). En los pacientes, se puede iniciar una dosis de carga en situaciones en las que el médico determine que está garantizada la consecución rápida de la concentración plasmática de lacosamida en el estado estacionario y

Acta No. 24 de 2019 SEM

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



el efecto terapéutico. La dosis de carga debe administrarse bajo supervisión médica teniendo en cuenta el potencial para aumentar la incidencia de reacciones adversas en el Sistema Nervioso Central (SNC). La administración de una dosis de carga no ha sido estudiada en condiciones agudas como estado epiléptico.

Dependiendo de la respuesta y la tolerabilidad, la dosis de mantenimiento puede posteriormente incrementarse en 50 mg dos veces al día cada semana, hasta una dosis diaria máxima recomendada de 400 mg (200 mg dos veces al día).

Descontinuación

De acuerdo a la práctica clínica actual, en caso de que se deba descontinuar el uso de lacosamida, se recomienda que esto sea hecho gradualmente (por ejemplo, la dosis debe irse disminuyendo en 200 mg/semana).

Método de Administración

Vimpat® se debe administrar dos veces al día.

El tratamiento con Vimpat® se puede iniciar ya sea por vía oral o por vía endovenosa.

Vimpat® puede tomarse con o sin alimentos.

Las tabletas no deben ser partidas.

Poblaciones Especiales

Uso en pacientes en edad avanzada: No es necesario realizar reducción de las dosis en pacientes de edad avanzada. La experiencia con lacosamida en pacientes de edad avanzada con epilepsia es limitada. La depuración renal disminuida que se asocia a la edad con un aumento en los niveles del Área Bajo la Curva (ABC) debe considerarse en este tipo de pacientes.

Uso en pacientes con insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal leve y moderada ($CL_{CR} > 30$ mL/min) no es necesario un ajuste de la dosis. En pacientes con una insuficiencia renal leve o moderada, se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero se debe realizar con precaución una valoración adicional de la dosis (>200 mg diarios). En pacientes con insuficiencia renal grave ($CL_{CR} \leq 30$ mL/min) y en pacientes con enfermedad renal terminal se recomienda una dosis máxima de mantenimiento de 250 mg/día. En estos pacientes, la valoración de la dosis se debe realizar con precaución. Si está indicada una dosis de carga, en la primera semana se debe usar una dosis inicial de 100 mg seguida por un régimen de 50 mg dos veces al día. En pacientes que requieran hemodiálisis se recomienda un suplemento de hasta el 50% de la dosis diaria dividida inmediatamente después de finalizar la hemodiálisis.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento de los pacientes con enfermedad renal terminal debe hacerse con precaución debido a la escasa experiencia clínica y a la acumulación de un metabolito (sin actividad farmacológica conocida).

Uso en pacientes con insuficiencia hepática: Se recomienda una dosis máxima de 300 mg/día para pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. El ajuste de la dosis en estos pacientes debe llevarse a cabo con precaución teniendo en cuenta la coexistencia de insuficiencia renal. Se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero se debe realizar con precaución una valoración adicional de la dosis (>200 mg diarios). No se ha evaluado la farmacocinética de lacosamida en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Lacosamida se debe administrar a pacientes con insuficiencia hepática severa sólo cuando los beneficios terapéuticos compensen los posibles riesgos, la dosificación y administración necesita ser ajustada con cuidado observando los síntomas del paciente.

Pacientes pediátricos: El uso de lacosamida no se recomienda en niños y adolescentes menores de 16 años de edad, ya que no existen datos de eficacia y seguridad para estos grupos.

Nuevas contraindicaciones

Reacciones de hipersensibilidad a la lacosamida o a cualquiera de los excipientes.
Pacientes con alteraciones auriculoventriculares (bloqueo AV de segundo o tercer grado).

Embarazo, lactancia, niños menores de 16 años.

Nuevas precauciones o advertencias

Mareo: El tratamiento con lacosamida se ha asociado con mareo el cual puede incrementar la ocurrencia de lesiones de tipo accidental o caídas. Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos de realizar actividades físicas con precaución hasta que se hayan familiarizado con los efectos potenciales de este medicamento.

Ritmo y conducción cardíaca: Se ha observado prolongación del intervalo PR en estudios clínicos.

Lacosamida debe utilizarse con cuidado en pacientes con potencial arritmogénico subyacente como es el caso de pacientes con problemas conocidos de conducción cardíaca o enfermedades cardíacas severas (por ejemplo, isquemia / infarto al miocardio, insuficiencia cardíaca, enfermedad cardíaca estructural o enfermedad del sistema de conducción por canales iónicos de sodio) o en pacientes tratados con medicamentos que afectan la conducción cardíaca, incluyendo antiarrítmicos y bloqueadores de canales de sodio.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los estudios controlados con placebo de lacosamida en pacientes con epilepsia no se reportó fibrilación auricular o flutter; sin embargo, ambas situaciones se han reportado en estudios de etiqueta abierta en epilepsia y en la experiencia post-comercialización.

En la experiencia post-comercialización se ha reportado bloqueo AV (incluyendo bloqueo AV de segundo grado o mayor). En los pacientes con potencial arritmogénico, raramente se ha reportado taquicardia ventricular. En casos raros, estos eventos han resultado en asistolia, paro cardíaco y muerte en pacientes con potencial arritmogénico subyacente.

Se debe advertir a los pacientes sobre los síntomas de la arritmia cardíaca (por ejemplo, pulso lento, rápido o irregular, palpitaciones, falta de aliento, sensación de desorientación, desmayo). Se debe instruir a los pacientes que acudan con un médico de inmediato en caso de que aparezca alguno de estos síntomas.

En los pacientes en quienes se desarrolle una arritmia cardíaca seria, se debe discontinuar la lacosamida y se deberá realizar una evaluación clínica completa del riesgo / beneficio antes de considerar la posibilidad de reiniciar la terapia.

Ideas suicidas y trastornos del comportamiento: Se han reportado ideas suicidas y trastornos del comportamiento en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos en diversas indicaciones. Un meta-análisis de estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos demostró un pequeño incremento en el riesgo de ideas suicidas y trastornos del comportamiento.

El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento de este tipo de riesgo con lacosamida. Por lo tanto, estos pacientes deben ser monitoreados para la detección de signos de ideas suicidas y trastornos del comportamiento y se debe considerar un tratamiento apropiado. Los pacientes (y sus cuidadores) deberán ser advertidos de buscar ayuda médica en caso de que se presenten signos de ideas suicidas o trastornos en el comportamiento.

Nuevas reacciones adversas

Estudios clínicos

- Panorama General

Con base en el análisis del conjunto de datos de los estudios clínicos controlados en la terapia de adición con placebo en 1,308 pacientes con crisis parciales, un total de 61.9% de los pacientes aleatorizados a lacosamida y un 35.2% de los pacientes aleatorizados a placebo reportaron por lo menos 1 reacción adversa.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas en los pacientes tratados con lacosamida fueron mareo, cefalea, náusea y diplopía. Estas por lo general se presentaron con una intensidad de leve a moderada. Algunas de ellas estaban relacionadas con la dosis administrada y mejoraron al reducir la dosis. La incidencia y severidad de las reacciones adversas relacionadas al SNC y al tracto gastrointestinal generalmente disminuyeron con el tiempo.

En todos estos estudios controlados, la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 12.2% para los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 1.6% para los pacientes aleatorizados a placebo. La reacción adversa más común que resultó en discontinuación del tratamiento con lacosamida fue el mareo.

El perfil de seguridad de la lacosamida reportado en el estudio clínico de la conversión a la monoterapia fue similar al perfil de seguridad reportado de los estudios clínicos combinados controlados con placebo en la terapia de adición. La tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 16.2% para los pacientes asignados aleatoriamente a lacosamida a las dosis recomendadas de 300 y 400 mg/día. La reacción adversa más común que dio lugar a la suspensión de la terapia con lacosamida fue el mareo. El mareo, dolor de cabeza, náusea, somnolencia y fatiga fueron todos reportados con incidencias menores durante la fase de retiro del medicamento antiepiléptico y la fase de monoterapia en comparación con la fase de titulación.

Con base en el análisis de los datos de un estudio clínico de no-inferioridad de la monoterapia, el cual compara la lacosamida con carbamazepina de Liberación Controlada (LC), las reacciones adversas más comunes para lacosamida fueron dolor de cabeza y mareo. La tasa de discontinuación debida a las reacciones adversas fue del 10.6% para los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 15.6% para los pacientes aleatorizados a carbamazepina LC.

- Listado de Reacciones Adversas

La lista a continuación muestra las frecuencias de reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas, las cuales han sido reportadas en los estudios clínicos. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$). Dentro de cada uno de los grupos de frecuencia, los efectos no deseables se presentan en orden decreciente de seriedad.

- Trastornos psiquiátricos.
Frecuente: Depresión, estado de confusión, insomnio.
- Trastornos del sistema nervioso.
Muy frecuente: Mareo, cefalea.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Frecuente: Trastornos cognitivos, nistagmo, trastornos del balance, coordinación anormal, trastornos de la memoria, temblor, somnolencia, disartria, trastornos de la atención, hipoestesia, parestesia.

Poco frecuente: Síncope.

- Trastornos oftalmológicos.
Muy frecuente: Diplopía.
Frecuente: Visión borrosa.
- Trastornos del oído y el laberinto.
Frecuente: Vértigo, tinnitus.
- Trastornos del tracto gastrointestinal.
Muy frecuente: Náusea.
Frecuente: Vómito, constipación, flatulencia, dispepsia, boca seca, diarrea.
- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo.
Frecuente: Prurito.
- Trastornos de los tejidos músculo esquelético y conectivo.
Frecuente: Espasmos musculares.
- Trastornos generales y condiciones del sitio de administración.
Frecuente: Alteraciones de la marcha, astenia, fatiga, irritabilidad, sensación de embriaguez.
- Lesiones, envenenamiento y complicaciones de los procedimientos.
Frecuente: Caídas, laceraciones en la piel, contusión.
- Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

El uso de lacosamida está asociado con incrementos en el intervalo PR relacionados con las dosis. Pueden presentarse reacciones adversas asociadas a la prolongación del intervalo PR (por ejemplo, bloqueo aurículo ventricular, síncope, bradicardia). En los pacientes con epilepsia la incidencia de la tasa de bloqueo AV de primer grado es poco común, 0.7%, 0%, 0.5% y 0% para Vimpat® 200 mg, 400 mg, 600 mg o placebo respectivamente. No se observó bloqueo AV de segundo grado o mayor en pacientes con epilepsia tratados con lacosamida.

La tasa de incidencia de síncope en un conjunto de estudios clínicos combinados de terapia de adición es poco común y no difiere entre pacientes (n = 944) con epilepsia tratados con lacosamida (0.1%) y pacientes con epilepsia (n = 364) tratados con placebo (0.3%). En el estudio clínico de monoterapia que compara lacosamida con la carbamazepina LC, el síncope

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



se reportó en 7/444 (1.6%) de los pacientes con lacosamida y en 1/442 (0.2%) de los pacientes con carbamazepina LC.

En los estudios clínicos a corto plazo de lacosamida en pacientes con epilepsia, no se presentaron casos de fibrilación arterial o flutter; sin embargo, ambos han sido reportados en los ensayos de epilepsia de etiqueta abierta.

En ensayos controlados con lacosamida en pacientes adultos con crisis de inicio parcial que estaban tomando de 1 a 3 medicamentos antiepilépticos concomitantes se han observado anomalías en las pruebas de función hepática. En el 0.7% (7/935) de los pacientes tratados con lacosamida y en el 0% (0/356) de los pacientes tratados con placebo se observaron elevaciones de ALT a $\geq 3x$ ULN.

- Administración de la dosis de carga

La incidencia de reacciones adversas en el SNC, tales como mareo, puede ser mayor después de una dosis de carga.

Experiencia post-comercialización

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y mencionadas anteriormente, las siguientes reacciones adversas han sido reportadas en la experiencia post-comercialización. Los datos son insuficientes para respaldar un estimado de su incidencia en la población que va a ser tratada.

- Trastornos del sistema linfático y circulatorio.
Agranulocitosis.
- Trastornos del sistema inmune.
Reacciones de hipersensibilidad al medicamento
En pacientes tratados con algunos agentes antiepilépticos se han reportado reacciones de hipersensibilidad en múltiples órganos, también conocidas como Reacción al Medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS). Estas reacciones son de expresión variable pero normalmente se presentan con fiebre y rash y se pueden asociar con el compromiso de diferentes órganos y sistemas. Raramente se han reportado casos potenciales con lacosamida y si se sospecha de hipersensibilidad multiorgánica, debe discontinuarse el uso de lacosamida.
- Trastornos psiquiátricos.
Intentos de suicidio, pensamientos suicidas, trastornos psicóticos, alucinación, agresión, agitación, estado eufórico.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Trastornos del sistema nervioso.
Crisis: Se han informado muy pocos casos de empeoramiento de las crisis (incluida la aparición del estado epiléptico).
- Trastornos cardíacos
Taquicardia ventricular, bloqueo auriculoventricular, flutter auricular, fibrilación auricular, bradicardia.
- Trastornos hepatobiliares.
Pruebas de función hepática anormales, incremento en las enzimas hepáticas (> 2x LSN).
- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo.
Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, urticaria, rash

Nuevas interacciones

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS

Lacosamida debe emplearse con precaución en pacientes que están recibiendo tratamiento con otros medicamentos que se saben están asociados con prolongación del PR (incluyendo medicamentos antiepilépticos bloqueadores de canales de sodio) y en pacientes tratados con medicamentos antiarrítmicos. Sin embargo, un análisis de subgrupo en estudios clínicos no identificó un incremento en la magnitud de la prolongación de PR en pacientes con administración concomitante de carbamazepina o lamotrigina.

Datos in vitro

En general los datos sugieren que lacosamida tiene un bajo potencial de interacción. Los estudios de metabolismo in vitro indican que lacosamida no induce la actividad enzimática de medicamentos que son metabolizados por el citocromo P450 y las isoformas CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 y 3A4. Lacosamida no inhibió al CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4/5 a las concentraciones plasmáticas observadas en los estudios clínicos.

Los datos in vitro sugieren que lacosamida tiene potencial de inhibir al CYP2C19 a concentraciones terapéuticas. Lacosamida no fue un sustrato o un inhibidor para la glicoproteína P.

Datos in vivo

Los datos clínicos indican que lacosamida no inhibe ni induce el CYP2C19 y 3A4. Además, un estudio de interacción con omeprazol (inhibidor CYP2C19) no mostró ningún cambio

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



clínicamente relevante en las concentraciones de lacosamida en plasma ni un efecto inhibitorio en la farmacocinética del omeprazol.

Medicamentos antiepilépticos

En los estudios clínicos de interacción, lacosamida (400 mg/día) no afectó en forma significativa las concentraciones plasmáticas de carbamazepina (400 mg/día) ni de ácido valproico (600 mg/día). Las concentraciones plasmáticas de lacosamida tampoco se vieron afectadas por carbamazepina ni por ácido valproico.

En los estudios clínicos controlados con placebo, en pacientes con crisis parciales mostraron que las concentraciones plasmáticas en estado estable de levetiracetam, carbamazepina, epóxido de carbamazepina, lamotrigina, topiramato, derivado monohidroxi (MHD) de oxcarbazepina, fenitoína, ácido valproico, fenobarbital, gabapentina, clonazepam y zonisamida no se vieron afectadas por la ingesta concomitante de lacosamida a ninguna dosis.

Un análisis de farmacocinética de la población estimó que el tratamiento concomitante con otros fármacos antiepilépticos conocidos como inductores de enzimas (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, a diferentes dosis) disminuyó en general la exposición sistémica de lacosamida en cerca del 25%.

Anticonceptivos orales

En un estudio clínico de interacción no hubo una interacción clínicamente significativa entre lacosamida (400 mg/día) y los anticonceptivos orales con etinilestradiol (0.03 mg) y levonorgestrel (0.15 mg). Las concentraciones de progesterona no se vieron afectadas cuando se co-administró este medicamento.

Otros

Los estudios clínicos de interacción mostraron que lacosamida (400 mg/día) no tuvo efecto sobre la farmacocinética de digoxina (0.5 mg una vez al día). No existe interacción clínicamente relevante entre lacosamida (400 mg/día) y metformina (500 mg tres veces al día).

Omeprazol (40 mg una vez al día) incrementó el ABC de lacosamida en un 19% (300 mg, una sola dosis) y dentro del intervalo de bioequivalencia aceptado. Por lo tanto, este efecto no se considera clínicamente significativo. Lacosamida (600 mg/día) no afectó la farmacocinética de una dosis única de omeprazol (40 mg).

La co-administración de warfarina con lacosamida no provoca un cambio clínicamente relevante en los efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de la warfarina.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Unión a proteínas

Lacosamida tiene una baja unión a proteínas de menos del 15%. Por lo tanto, las interacciones clínicamente relevantes con otros medicamentos a través de la competencia por sitios de unión a proteínas se consideran poco probables.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.9.26. TRAVASOL PLUS 15% LIBRE DE BISULFITO

Expediente : 19908160
Radicado : 20181093709 / 20191026647
Fecha : 15/02/2019
Interesado : Laboratorios Baxter S.A

Composición: Cada 100 ml de solución contiene: Lisina (como Acetato de Lisina) 1.18 g, Leucina 1.04 g, Fenilalanina 1.04 g, Valina 960 mg, Isoleucina 749 mg, Metionina 749 mg, Treonina 749 mg, Triptófano 250 mg, Alanina 2.17 g, Arginina 1.47 g, Glicina 1.04 g, Histidina 894 mg, Prolina 894 mg, Ácido Glutámico 749 mg, Serina 592 mg, Ácido Aspártico 434 mg, Tirosina 39 mg.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicación: Nutrición parenteral en pacientes que no pueden utilizar la vía oral.

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

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

- Modificación de Advertencias y precauciones.
- Modificación de Dosificación.
- Inserto para el usuario, Versión: Junio 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.

Acta No. 24 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

3.1.9.27. SECNIDAZOL TABLETAS RECUBIERTAS X 500 MG

Expediente : 37919
Radicado : 20191092956
Fecha : 17/05/2019
Interesado : Genfar S.A.

Composición: Cada tableta contiene 500 mg de Secnidazol

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:
Tricomoniasis y amebiasis.

Contraindicaciones:

Antecedentes de discrasias sanguíneas, enfermedades del sistema nervioso central, niños menores de dos (2) años de edad, primer trimestre del embarazo. Durante el tratamiento no deben ingerirse bebidas alcohólicas. En la promoción al cuerpo médico debe advertirse que el secnidazol produce cáncer en animales de experimentación por lo tanto se considera potencialmente peligroso en humanos.

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 precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para Prescribir Versión IP Secnidazol tabletas 500 MG VR. V.2.0 COL

Nueva dosificación

Posología

Amebiasis intestinal aguda sintomática:

Adultos: administrar una única dosis de 2 g al inicio de una comida.

Niños: administrar una única dosis de 30 mg/kg/día. La duración del tratamiento es de 1 día.

Amebiasis intestinal aguda asintomática:

Administrar las mismas dosis diarias por 3 días.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Amebiasis extraintestinal:

Adultos: 1,5 g diarios en una o varias dosis al inicio de una comida durante 5 días.

Niños: 30 mg/kg/día en una o varias dosis al inicio de una comida durante 5 días.

Tricomoniasis:

Adultos: Administrar una única dosis de 2 g al inicio de una comida.

Nuevas contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los derivados del imidazol.
- Embarazo y lactancia.
- Niños menores de dos años de edad

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

- Secnidazol debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad orgánica activa del sistema nervioso central.
- Durante el tratamiento no deben ingerirse bebidas alcohólicas.
- Secnidazol no se debe administrar a pacientes con antecedentes de discrasias sanguíneas.

Advertencia sobre excipientes

Secnidazol 500 mg tabletas recubiertas:

Contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia a lactosa de lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Tener en cuenta en el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus

Nuevas reacciones adversas

Muy frecuentes (>1/10):

Desórdenes gastrointestinales con náuseas, vómito, dolor en la parte superior del abdomen (dolor epigástrico), gastralgia, sabor metálico, glositis, estomatitis.

Frecuentes (>1/100, <1/10):

Trastornos del sistema inmune Reacciones de hipersensibilidad (fiebre, eritema, urticaria, angioedema y reacciones anafilácticas).

Poco frecuentes (>1/1000, <1/100):



Trastornos de la sangre y del sistema linfático Leucopenia moderada, que es reversible después de la interrupción del tratamiento.

Raras (>1/10000, <1/1000):

Trastornos del sistema nervioso Vértigo, desórdenes de coordinación y ataxia, parestesia, neuropatía sensorial y motora periférica, polineuropatía sensitivo-motora.

Frecuencia no conocida (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles):

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Rash

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Combinaciones no recomendadas

- Disulfiram: desorden psicótico agudo, confusión mental.
- Alcohol: Efecto antabuse o disulfiram (sensación de calor, enrojecimiento, vómito, taquicardia).

Se deben evitar las bebidas alcohólicas y medicamentos que contengan alcohol.

Combinación que requieren precaución

- Anticoagulantes orales (warfarina): el secnidazol potencia el efecto anticoagulante y el riesgo de hemorragia puesto que retrasa el metabolismo hepático de la warfarina.

Se recomienda monitorear con mayor frecuencia el tiempo de protrombina y el INR; la dosis de la warfarina debe ser ajustada durante el tratamiento con secnidazol y 8 días después de terminado el mismo.

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.

3.1.12 INCLUSIÓN / EXCLUSIÓN DE MEDICAMENTOS VITALES

3.1.12.1. ISOPROTERENOL CLORHIDRATO 0.2 mg/1mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Radicado : 20191141270

Fecha : 25/07/2019

Interesado : Arispharma

Acta No. 24 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 exclusión del medicamento Isoproterenol 0.2 nmg/1mL solución inyectable del listado de medicamentos vitales no disponibles por su capacidad actual de disponibilidad en el país y sus proyecciones de fabricación/importación

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y la disponible en el Invima, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora identificó en el análisis del estado de desabastecimiento del medicamento de la referencia, que aún no se ha establecido la estabilización en el mercado, por lo tanto no se retira aún el medicamento del listado de medicamentos vitales no disponibles.

3.1.12.2. rL - ASPARAGINASA x 10.000 UI/20mL (500 UI/1mL)

Radicado : 20191115113 / 20191141276
Fecha : 25/07/2019
Interesado : Alpharma S.A.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta a los hallazgos del estudio de la solicitud de inclusión del medicamento r-L Asparaginasa x 500 UI/1mL en el listado de medicamentos vitales no disponibles (LMVND)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y la aportada sobre las importaciones y disponibilidad de la L asparaginasa E Coli nativa, Asparaginasa Erwiniana y Asparaginasa Pegilada en el país, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora precisa que no se cumplen los criterios establecidos en el Decreto 481 de 2004 para designar el medicamento de la referencia como medicamento vital no disponible (Artículo 4º literal C Que no cuente con sustitutos en el mercado) por lo tanto no se incluye en el listado de medicamentos vitales no disponibles.

3.1.12.3. FOLINATO DE CALCIO polvo liofilizado x 10 mg/1mL

Radicado : 20191150958
Fecha : 06/08/2019
Interesado : Vitalis SA CI

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento Folinato de Calcio polvo liofilizado x 10 mg/1mL del listado de medicamentos vitales no disponibles por su capacidad actual de disponibilidad en el país y sus proyecciones de fabricación/importación.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ha revisado la información allegada sobre la disponibilidad del medicamento en el país y el balance positivo de la oferta de los titulares de registros sanitarios y de los importadores, lo que ha permitido subsanar las condiciones de desabastecimiento, que originaron la inclusión en el listado de medicamentos vitales no disponibles.

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima excluye del listado el medicamento folinato de calcio polvo liofilizado x 10 mg/1mL. Se recuerda a los titulares la obligatoriedad de reportar la no comercialización en forma inmediata (Decreto 843/2016): Para el reporte cuentan con el módulo traza en la siguiente ruta: <http://www.invima.gov.co> > consultas y servicios en línea > Invima a un clic. Deben tener en cuenta lo estipulado en la circular 1000-007-19 que encuentran en www.invima.gov.co > normatividad > Normatividad interna > circulares > circulares internas > Medicamentos síntesis química y biológicos

3.1.12.4. METOTREXATO x 25 MG/1ML SOLUCIÓN INYECTABLE

Radicado : 20191155512
Fecha : 13/08/2019
Interesado : Alpharma SA

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento Metotrexato x 25 mg solución inyectable del listado de medicamentos vitales no disponibles por su capacidad actual de disponibilidad en el país y sus proyecciones de fabricación/importación

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ha revisado la información allegada sobre la disponibilidad del medicamento en el país y el balance positivo de la oferta de los titulares de registros sanitarios y de los importadores, lo que ha permitido subsanar las condiciones de desabastecimiento, que originaron la inclusión en el listado de medicamentos vitales no disponibles.

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima excluye del listado el medicamento Metotrexato x 25 mg/1mL y 50 mg/1mL. Se recuerda a los titulares la obligatoriedad de reportar la no comercialización en forma inmediata (Decreto 843/2016): Para el reporte cuentan con el módulo traza en la siguiente ruta: <http://www.invima.gov.co> > consultas y servicios en línea > Invima a un clic. Deben tener en cuenta lo estipulado en la circular 1000-007-19 que encuentran en www.invima.gov.co > normatividad > Normatividad interna > circulares > circulares internas > Medicamentos síntesis química y biológicos.

3.1.12.5. 5- FLUOROURACILO SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/1mL

Acta No. 24 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 : 20191155517
Fecha : 13/08/2019
Interesado : Alpharma SA

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento 5- fluorouracilo solución inyectable 50 mg/1mL del listado de medicamentos vitales no disponibles por su capacidad actual de disponibilidad en el país y sus proyecciones de fabricación/importación

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ha revisado la información allegada sobre la disponibilidad del medicamento en el país y el balance positivo de la oferta de los titulares de registros sanitarios y de los importadores, lo que ha permitido subsanar las condiciones de desabastecimiento, que originaron la inclusión en el listado de medicamentos vitales no disponibles.

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima excluye del listado el medicamento 5- fluorouracilo solución inyectable 50 mg/1mL. Se recuerda a los titulares la obligatoriedad de reportar la no comercialización en forma inmediata (Decreto 843/2016): Para el reporte cuentan con el módulo traza en la siguiente ruta: <http://www.invima.gov.co> > consultas y servicios en línea > Invima a un clic. Deben tener en cuenta lo estipulado en la circular 1000-007-19 que encuentran en www.invima.gov.co > normatividad > Normatividad interna > circulares > circulares internas > Medicamentos síntesis química y biológicos.

3.1.12.6. FOLINATO DE CALCIO POLVO LIOFILIZADO X 50 MG

Radicado : 20191155525
Fecha : 13/08/2019
Interesado : Alpharma SA

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento Folinato de Calcio polvo liofilizado x 350 mg del listado de medicamentos vitales no disponibles por su capacidad actual de disponibilidad en el país y sus proyecciones de fabricación/importación

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ha revisado la información allegada sobre la disponibilidad del medicamento en el país y el balance positivo de la oferta de los titulares de registros sanitarios y de los importadores, lo que ha permitido subsanar las condiciones de desabastecimiento, que originaron la inclusión en el listado de medicamentos vitales no disponibles.

Acta No. 24 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





Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima excluye del listado el medicamento folinato de calcio polvo liofilizado x 50 mg Se recuerda a los titulares la obligatoriedad de reportar la no comercialización en forma inmediata (Decreto 843/2016): Para el reporte cuentan con el módulo traza en la siguiente ruta: <http://www.invima.gov.co> > consultas y servicios en línea > Invima a un clic. Deben tener en cuenta lo estipulado en la circular 1000-007-19 que encuentran en www.invima.gov.co> normatividad > Normatividad interna > circulares > circulares internas > Medicamentos síntesis química y biológicos.

3.1.12.7. FOLINATO DE CALCIO POLVO LIOFILIZADO X 350 MG

Radicado : 20191155528
Fecha : 13/08/2019
Interesado : Alpha SA

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento Folinato de Calcio polvo liofilizado x 350 mg del listado de medicamentos vitales no disponibles por su capacidad actual de disponibilidad en el país y sus proyecciones de fabricación/importación

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ha revisado la información allegada sobre la disponibilidad del medicamento en el país y el balance positivo de la oferta de los titulares de registros sanitarios y de los importadores, lo que ha permitido subsanar las condiciones de desabastecimiento, que originaron la inclusión en el listado de medicamentos vitales no disponibles.

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima excluye del listado el medicamento folinato de calcio polvo liofilizado x 350 mg. Se recuerda a los titulares la obligatoriedad de reportar la no comercialización en forma inmediata (Decreto 843/2016): Para el reporte cuentan con el módulo traza en la siguiente ruta: <http://www.invima.gov.co> > consultas y servicios en línea > Invima a un clic. Deben tener en cuenta lo estipulado en la circular 1000-007-19 que encuentran en www.invima.gov.co> normatividad > Normatividad interna > circulares > circulares internas > Medicamentos síntesis química y biológicos.

3.1.12.8. NUSINERSEN 12 MG SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20134513
Fecha : 24/07/2019

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interesado : Biogen Idec Limites

Solicitud: El interesado informa al Invima vía correo electrónico, mediante comunicación de Asuntos regulatorios- BIIB Colombia SAS del 24/07/2019 el abastecimiento del mercado del medicamento Nusinersen que cuenta con registro sanitario: INVIMA 2019M-0018946. Es decir no se conserva la condición de medicamento vital no disponible al encontrarse disponible en el país.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ha revisado la información allegada sobre la disponibilidad del medicamento en el país y que se han subsanado las condiciones que originaron la inclusión en el listado de medicamentos vitales no disponibles, por lo tanto, se excluye del listado el medicamento Nusinersen. Se recuerda a los titulares la obligatoriedad de reportar la no comercialización (Decreto 843/2016) y que para este reporte cuentan con el módulo traza que encuentra en la siguiente ruta: <http://www.invima.gov.co> > consultas y servicios en línea > Invima a un clic. Recomendamos revisar la circular 1000-007-19 donde se establecen los lineamientos del reporte. Pueden consultar la circular en www.invima.gov.co> normatividad > Normatividad interna > circulares > circulares internas > Medicamentos síntesis química y biológicos

3.1.13. UNIFICACIONES

3.1.13.1. CLARITROMICINA

Radicado : 20191126880

Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Solicitud: El grupo de apoyo a las Salas especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, unificar la información farmacológica para el principio activo Claritromicina en la forma farmacéutica polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable y concentración de 500 mg de claritromicina por cada vial, de acuerdo a la solicitud del Grupo de Registros Sanitarios asociada al radicado No. 20191126880.

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

Concentración

Cada vial contiene 500 mg de claritromicina

Forma farmacéutica

Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Acta No. 24 de 2019 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones

Claritromicina IV, está indicada para el tratamiento de infecciones debidas a organismos susceptibles.

Dichas infecciones incluyen:

Infecciones del tracto respiratorio inferior (por ejemplo, bronquitis,neumonía).

Infecciones del tracto respiratorio superior (por ejemplo, faringitis,sinusitis).

Infecciones de la piel y tejidos blandos (por ejemplo, foliculitis, Celulitis, erisipela).

Infecciones mico bacterianas diseminadas o localizadas debidas a Mycobacterium avium o Micobacterium intracellulare. Infecciones localizadas debidas a Mycobacterium chelonae, Mycobacterium fortuitum, o Mycobacterium kansasii.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a los fármacos antibióticos macrólidos o a cualquiera de sus excipientes.

La administración concomitante de claritromicina y de cualquiera de los siguientes fármacos está contraindicada: Astemizol, cisaprida, pimozida, terfenadina ya que esto puede resultar en prolongación del QT y arritmias cardiacas, incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, y torsades de pointes.

Ergotamina o dihidroergotamina, ya que puede provocar toxicidad del cornezuelo de centeno.

La administración concomitante de claritromicina con midazolam oral es contraindicada.

Claritromicina no debe administrarse a pacientes con historial de prolongación del QT o arritmia cardiaca ventricular, incluyendo torsades de pointes.

Claritromicina no debe ser administrada a pacientes con hipocalcemia (riesgo de prolongación del tiempo QT).

Claritromicina no debe ser usada en pacientes que sufren de enfermedad hepática severa en combinación con daño renal.



Claritromicina no debe utilizarse concomitantemente con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) que son extensamente metabolizados por CYP3A4, (lovastatina o simvastatina), debido al incremento del riesgo de miopatía incluyendo rabdomiólisis.

La claritromicina (y otros inhibidores fuertes de CYP3A4) no deben ser usados concomitantemente con colchicina.

Está contraindicada la administración concomitante con ticagrelor o ranolazina.

Precauciones y advertencias

El médico no debe prescribir claritromicina a mujeres embarazadas sin antes sopesar cuidadosamente los beneficios frente a los riesgos, especialmente durante los 3 primeros meses de embarazo.

Se aconseja precaución en pacientes con insuficiencia renal grave.

La claritromicina se metaboliza principalmente por el hígado. Por tanto, se debe tener precaución al administrar este antibiótico a pacientes con insuficiencia hepática. Además, se deben tomar precauciones cuando se administre claritromicina a pacientes en especial con insuficiencia renal moderada o grave.

Se ha comunicado disfunción hepática, incluyendo aumento de enzimas hepáticas y hepatitis hepatocelular y/o colestática, con o sin ictericia con el empleo de claritromicina. Esta disfunción hepática puede ser grave y generalmente es reversible. En algunos casos, se ha comunicado insuficiencia hepática con desenlace mortal. Algunos de estos pacientes podían haber tenido antecedentes de enfermedad hepática o haber estado tomando medicamentos hepatotóxicos. Se debe advertir a los pacientes para que interrumpan el tratamiento con claritromicina y acudan a su médico si desarrollan signos o síntomas de una hepatitis, tales como anorexia, ictericia, orina oscura, prurito o tensión abdominal.

La colitis pseudomembranosa ha sido notificada con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo macrólidos, y puede variar en severidad desde leve hasta amenazante para la vida. La diarrea asociada a Clostridium difficile (DACD) ha sido notificada con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo claritromicina, y puede oscilar en gravedad desde una diarrea leve a una colitis mortal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, lo cual puede conducir a un sobrecrecimiento de C. difficile. Debe considerarse la DACD en todos los pacientes que presenten diarrea tras el uso de antibióticos. Es necesaria una detallada historia médica, ya que se ha referido que la DACD tiene lugar pasados 2 meses de la administración de los agentes antibacterianos. Por tanto, deberá considerarse la interrupción del tratamiento con claritromicina independientemente de

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la indicación. Deberán realizarse análisis microbiológicos e iniciar el tratamiento adecuado. Deberán evitarse los medicamentos que inhiban el peristaltismo.

Se han recibido informes de postcomercialización sobre la toxicidad de la colchicina con el uso concomitante de claritromicina y colchicina, en especial en pacientes de edad avanzada, algunos de los cuales ocurrieron en pacientes con insuficiencia renal. En algunos de estos pacientes el desenlace fue fatal. La administración concomitante de claritromicina y colchicina está contraindicada.

Se aconseja precaución respecto a la administración concomitante de claritromicina y triazolobenzodiazepinas, como triazolam y midazolam oral o intravenoso.

Acontecimientos cardiovasculares

Debido al riesgo de prolongación del intervalo QT, la claritromicina debe ser usada con precaución en pacientes con enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca severa, trastornos electrolíticos pro arrítmicos como hipopotasemia, hipomagnasemia, bradicardia (menor a 50 lpm) o cuando se coadministre con otros medicamentos asociados a prolongación del intervalo QT.

Claritromicina no debe ser usada en pacientes con enfermedad congénita o adquirida de prolongación del intervalo QT o historia de arritmia ventricular.

Neumonía: Debido a la aparición de resistencias de *Streptococcus pneumoniae* a los macrólidos, es importante realizar pruebas de sensibilidad cuando se prescriba claritromicina para la neumonía adquirida en la comunidad. En el caso de neumonía adquirida en el hospital, la claritromicina deberá administrarse en combinación con antibióticos adicionales apropiados.

Infecciones de piel y tejidos blandos de intensidad leve a moderada: Estas infecciones a menudo están causadas por *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes* y ambos pueden ser resistentes a macrólidos. Por tanto, es importante realizar pruebas de sensibilidad. En aquellos casos en los que no se pueda administrar antibióticos beta-lactámicos (por ejemplo, por alergias), otros antibióticos, como la clindamicina, pueden ser el fármaco de primera elección. Actualmente, los macrólidos únicamente son considerados para desempeñar un papel en algunas infecciones de piel y tejidos blandos, como las causadas por *Corynebacterium minutissimum*, acné común y erisipelas, y en situaciones en las que el tratamiento con penicilina no puede realizarse.

En el caso de reacciones graves de hipersensibilidad aguda grave, como anafilaxia, reacciones adversas cutáneas graves (RACG) (p. ej., pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), se

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



debe suspender de inmediato el tratamiento con claritromicina y se debe instaurar urgentemente el tratamiento adecuado.

La claritromicina se deberá usar con precaución cuando sea administrada junto con medicamentos inductores de la enzima citocromo CYP3A4.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas): El uso concomitante de claritromicina con lovastatina o simvastatina está contraindicado. Debe tenerse precaución cuando se prescriba claritromicina con otras estatinas. Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de miopatía. En las situaciones donde el uso concomitante de claritromicina con estatinas no pueda evitarse, se recomienda prescribir la menor dosis registrada de la estatina. Puede considerarse el empleo de una estatina no dependiente del metabolismo CYP3A (por ejemplo, fluvastatina).

Agentes hipoglucemiantes orales/Insulina: El uso concomitante de claritromicina y agentes hipoglucemiantes orales (como sulfonilureas) y/o insulina puede dar lugar a una hipoglucemia significativa. Se recomienda una cuidadosa monitorización de la glucosa.

Anticoagulantes orales: Existe riesgo de hemorragia grave y aumentos significativos de la Relación Normalizada Internacional (INR) y del tiempo de protrombina cuando la claritromicina se administra concomitantemente con warfarina. Se deberán monitorizar frecuentemente el INR y el tiempo de protrombina mientras los pacientes estén recibiendo concomitantemente claritromicina y anticoagulantes orales. El empleo de cualquier terapia antimicrobiana, como la claritromicina, para tratar la infección por *H. pylori* puede provocar microorganismos resistentes al medicamento.

Al igual que con otros antibióticos, el uso prolongado puede provocar una colonización con un aumento en el número de bacterias y hongos no sensibles. Si apareciera sobreinfección, debe instaurarse la terapia apropiada.

Debe tenerse en cuenta la posibilidad de resistencia cruzada entre claritromicina y otros macrólidos, así como con lincomicina y clindamicina.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos sobre el uso de claritromicina en mujeres embarazadas.

Estudios en animales han demostrado que tiene toxicidad reproductiva.

No se recomienda el uso de claritromicina durante el embarazo sin sopesar cuidadosamente los beneficios obtenidos frente al riesgo potencial, especialmente

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



durante los tres primeros meses de embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilizan anticonceptivos.

Lactancia

Claritromicina se excreta en la leche humana. No se conoce el efecto de claritromicina en recién nacidos ni en niños.

La lactancia se debe interrumpir durante el tratamiento con claritromicina.

Fertilidad

En ratas, los estudios de fertilidad no han mostrado ninguna evidencia de efectos dañinos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No existen datos sobre el efecto de la claritromicina en la capacidad para conducir o utilizar máquinas. La posibilidad de mareos, vértigo, confusión y desorientación, que pueden darse con la medicación, debe ser tenida en cuenta antes de que el paciente conduzca o utilice máquinas.

Vía de administración:

Intravenosa

Dosificación:

Adultos:

La dosis recomendada en adultos de 18 años o mayores es de 1 g al día, dividida en dos dosis iguales, cada una de ellas infundida después de una posterior dilución con un diluyente intravenoso apropiado, durante un periodo de tiempo de 60 minutos.

Pacientes de edad avanzada:

Misma dosis que adultos.

Posología en pacientes con infecciones micobacterianas

Aunque actualmente no existen datos relacionados con el uso de claritromicina intravenosa en pacientes inmunocomprometidos, se dispone de datos del empleo de claritromicina oral en pacientes infectados por VIH. En infecciones diseminadas o localizadas (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. kansasii*), el tratamiento recomendado en adultos es de 1000 mg/día dividido en dos dosis.



La salud
es de todos

Minsalud

El tratamiento intravenoso puede administrarse durante 2-5 días en pacientes muy enfermos y debe cambiarse al tratamiento con claritromicina oral siempre que sea posible cuando lo indique el médico.

Insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal, que tienen un aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min, la dosis de claritromicina deberá reducirse a la mitad de la dosis normal recomendada.

Insuficiencia hepática:

No debe administrarse claritromicina a pacientes con insuficiencia hepática grave combinada con insuficiencia renal.

Población pediátrica

No hay datos suficientes para recomendar un régimen de dosificación para la formulación de claritromicina intravenosa en pacientes menores de 12 años.

En adolescentes (12 a 18 años de edad), la dosis es la misma que en adultos.

Forma de administración

Este medicamento debe ser reconstituido antes de su utilización.

Interacciones:

El uso de los siguientes medicamentos está estrictamente contraindicado debido a la posibilidad de graves efectos por interacciones farmacológicas:

Astemizol, cisaprida, domperidona, pimozida y terfenadina

Se ha informado de una elevación de los niveles de cisaprida en pacientes que estaban siendo tratados con claritromicina y cisaprida de manera simultánea. Esto puede provocar una prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas, incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y “torsades de pointes”. Similares efectos se han observado en pacientes tratados simultáneamente con pimozida y claritromicina.

Se ha informado que los macrólidos alteran el metabolismo de la terfenadina incrementando sus niveles, lo que ocasionalmente se ha asociado con arritmias cardíacas como una prolongación del intervalo QT, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y “torsades de pointes”. En un estudio con 14 voluntarios sanos, se vio que la administración concomitante de claritromicina y terfenadina aumentaba en dos o tres

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



veces los niveles séricos de un metabolito ácido de terfenadina y causaba una prolongación del intervalo QT que no tenía ningún efecto clínicamente detectable. Se observaron efectos similares con la administración concomitante de astemizol y otros macrólidos.

Ergotamina/dihidroergotamina

Los informes de postcomercialización indican que la administración concomitante de ergotamina o dihidroergotamina con claritromicina ha estado asociada con la toxicidad aguda del cornezuelo de centeno caracterizada por vasoespasmo e isquemia de las extremidades y otros tejidos, incluyendo el sistema nervioso central. La administración concomitante de claritromicina y estos medicamentos está contraindicada.

Midazolam oral

Cuando midazolam fue administrado conjuntamente con comprimidos de claritromicina (500 mg dos veces al día), el área bajo la curva (AUC) de midazolam aumentó 7 veces después de la administración oral. La administración concomitante de midazolam oral y claritromicina debe evitarse.

Inhibidores de HMG-CoA reductasa (estatinas)

El uso concomitante de claritromicina con lovastatina o simvastatina está contraindicado ya que estas estatinas son ampliamente metabolizadas por el isoenzima CYP3A4 y el tratamiento concomitante con claritromicina aumenta su concentración plasmática, lo que aumenta el riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis. Se han recibido informes de rabdomiólisis de pacientes que reciben claritromicina concomitantemente con estas estatinas. Si el tratamiento con claritromicina no se puede evitar, la terapia con lovastatina o simvastatina debe suspenderse durante el tratamiento.

Se debe tener precaución cuando se prescriba claritromicina con estatinas. En situaciones en que el uso concomitante de claritromicina con estatinas no se puede evitar, se recomienda la administración de la dosis más baja registrada de la estatina. Puede considerarse el uso de una estatina que no dependa del metabolismo de CYP3A (por ejemplo fluvastatina). Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de miopatía.

Efectos de otros medicamentos sobre la claritromicina:

Los fármacos inductores del isoenzima CYP3A (por ejemplo: rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, hierba de San Juan) pueden inducir el metabolismo de la claritromicina. Esto puede producir niveles sub-terapéuticos de claritromicina y

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



conducir a una disminución de su eficacia. Además, podría ser necesario monitorizar los niveles plasmáticos del inductor del isoenzima CYP3A, que a su vez pueden estar elevados por la inhibición del isoenzima CYP3A por la claritromicina. La administración concomitante de rifabutina y claritromicina provoca un incremento de los niveles de rifabutina y una disminución de los niveles séricos de claritromicina junto con un aumento en el riesgo de uveítis.

Se conoce o se sospecha que los fármacos siguientes afectan a las concentraciones circulantes de claritromicina; puede requerirse un ajuste de la dosis de claritromicina o considerar tratamientos alternativos.

Efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina, rifapentina

Los inductores fuertes del sistema metabólico P450 como efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina y rifapentina pueden acelerar el metabolismo de claritromicina y por lo tanto disminuir los niveles plasmáticos de claritromicina, mientras que aumentan los de 14-hidroxiclaritromicina, un metabolito que es también microbiológicamente activo. Debido a que las actividades microbiológicas de claritromicina y 14-hidroxiclaritromicina son diferentes para bacterias diferentes, el efecto terapéutico deseado podría verse afectado durante la administración concomitante de claritromicina y los inductores enzimáticos.

Etravirina

La exposición a claritromicina fue disminuida por etravirina; sin embargo aumentaron las concentraciones del metabolito activo, 14-hidroxi-claritromicina. Debido a que 14-hidroxi-claritromicina tiene una actividad reducida frente al complejo Mycobacterium avium (MAC), la actividad general frente a este patógeno puede estar alterada; por lo tanto deben considerarse alternativas a la claritromicina para el tratamiento del MAC.

Fluconazol

La administración concomitante de 200 mg diarios de fluconazol y 500 mg de claritromicina dos veces al día a 21 voluntarios sanos produjo un aumento en el valor medio de la concentración mínima de claritromicina en estado de equilibrio (C_{min}) y en el área bajo la curva (AUC) del 33% y 18%, respectivamente. Las concentraciones en estado de equilibrio del metabolito activo 14(R)-hidroxiclaritromicina no se vieron significativamente afectadas por la administración concomitante de fluconazol. No es necesario un ajuste de la dosis de claritromicina.

Ritonavir

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Un estudio farmacocinético demostró que la administración concomitante de 200 mg cada ocho horas de ritonavir y 500 mg cada doce horas de claritromicina producía una importante inhibición del metabolismo de la claritromicina, La C_{max} de la claritromicina se incrementó en un 31%, la C_{min} en un 182% y el AUC en un 77% con la administración concomitante de ritonavir. La formación de la 14-hidroxiclaritromicina se inhibió completamente. Debido a la amplia ventana terapéutica de la claritromicina no debería ser necesaria una reducción de la dosis en pacientes con función renal normal. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal, deberán ser considerados los siguientes ajustes en las dosis: en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 - 60 ml/min debe reducirse la dosis de claritromicina en un 50%. Para los pacientes con un aclaramiento de creatinina < 30 ml/min debe reducirse la dosis de claritromicina en un 75%. Las dosis de claritromicina mayores de 1 g/día no deben ser coadministradas con ritonavir.

En pacientes con una función renal disminuida deberán considerarse ajustes de dosis similares cuando ritonavir sea empleado como un potenciador farmacocinético junto con otros inhibidores de proteasa VIH, incluyendo atazanavir y saquinavir.

Efectos de la claritromicina sobre otros medicamentos

Interacciones basadas en la isoenzima CYP3A

La co-administración de claritromicina, conocida como un inhibidor de la isoenzima CYP3A, y un medicamento principalmente metabolizado por la isoenzima CYP3A, puede estar asociada con elevaciones en las concentraciones del fármaco que pueden incrementar o prolongar tanto los efectos terapéuticos como los efectos adversos del medicamento concomitante.

El uso de claritromicina está contraindicado en pacientes tratados con sustratos del CYP3A astemizol, cisaprida, domperidona, pimozida y terfenadina debido al riesgo de prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas, incluida taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsade de pointes.

El uso de claritromicina también está contraindicado con alcaloides del cornezuelo del centeno, midazolam oral, inhibidores de la HMG CoA reductasa metabolizados principalmente por el CYP3A4 (por ejemplo, lovastatina y simvastatina), colchicina, ticagrelor y ranolazina.

Se requiere precaución si se coadministra claritromicina con otros medicamentos que se sabe que son sustratos de enzimas CYP3A, especialmente si el sustrato CYP3A tiene un margen de seguridad estrecho (por ejemplo, carbamazepina) y / o el sustrato es metabolizado en gran medida por esta enzima. Se pueden considerar los ajustes de la dosis y, cuando sea posible, se deben controlar estrechamente las concentraciones

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



séricas de los fármacos metabolizados principalmente por el CYP3A en pacientes que reciban claritromicina simultáneamente. Los medicamentos o las clases de medicamentos que se sabe o se sospecha que son metabolizados por la misma isozima CYP3A incluyen (pero esta lista no es exhaustiva) alprazolam, carbamazepina, cilostazol, ciclosporina, disopiramida, ibrutinib, metilprednisolona, midazolam (intravenosa), omeprazol, anticoagulante oral (por ejemplo, warfarina), antipsicóticos atípicos (por ejemplo, quetiapina), quinidina, rifabutina, sildenafil, sirolimus, tacrolimus, triazolam y vinblastina.

Otros fármacos que interactúan mediante mecanismos similares con otras isoenzimas del sistema citocromo P450 incluyen fenitoína, teofilina y valproato.

Antiarrítmicos

Ha habido informes de post-comercialización de “torsades de pointes” por el uso concomitante de claritromicina y quinidina o disopiramida. Por la prolongación del intervalo QT durante la co-administración de claritromicina con estos fármacos, deben realizarse electrocardiogramas para su monitorización. Deben ser monitorizados también los niveles séricos de quinidina y disopiramida durante la terapia con claritromicina.

Ha habido informes posteriores a la comercialización, de hipoglucemia con la administración concomitante de claritromicina y disopiramida. Por lo tanto, los niveles de glucosa en sangre deben vigilarse durante la administración concomitante de claritromicina y disopiramida.

Hipoglucemiantes orales/insulina

Con ciertos fármacos hipoglucemiantes como nateglinida y repaglinida, puede estar involucrada la inhibición de la enzima CYP3A por la claritromicina y podrían causar hipoglucemia cuando se utilizan de forma concomitante. Se recomienda un control cuidadoso de la glucosa.

Omeprazol

Se administró claritromicina (500 mg cada 8 horas) en combinación con omeprazol (40 mg al día) a adultos sanos. Las concentraciones plasmáticas de omeprazol en el estado de equilibrio aumentaron (C_{max}, AUC₀₋₂₄ y t_{1/2} aumentaron un 30%, 89% y 34%, respectivamente) con la administración concomitante de claritromicina. El valor medio del pH gástrico 24 h fue de 5,2 cuando el omeprazol se administró solo y de 5,7 cuando se administró junto con claritromicina.

Sildenafil, tadalafilo y vardenafilo

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada uno de estos inhibidores de fosfodiesterasa es metabolizado, al menos en parte, por la isoenzima CYP3A, la cual puede ser inhibida por la administración concomitante de claritromicina. La administración conjunta de claritromicina con sildenafil, tadalafilo o vardenafilo probablemente resultaría en un aumento de la exposición del inhibidor de fosfodiesterasa. Deberá considerarse la reducción de las dosis de sildenafil, tadalafilo y vardenafilo cuando estos medicamentos se administren conjuntamente con claritromicina.

Teofilina, carbamazepina

Los resultados de estudios clínicos indican que hay un modesto pero estadísticamente significativo aumento ($p < 0.05$) en los niveles circulantes de teofilina o carbamazepina cuando cualquiera de estos fármacos se administran de forma concomitante con claritromicina. Puede ser necesario considerar una reducción de la dosis.

Tolterodina

La principal ruta del metabolismo de tolterodina es a través de la isoforma 2D6 del citocromo P450 (CYP2D6). Sin embargo, en un subconjunto de la población carente de CYP2D6, la vía identificada de metabolismo es la isoenzima CYP3A. En este subconjunto de la población, la inhibición de la isoenzima CYP3A produce concentraciones séricas de tolterodina significativamente mayores. Puede ser necesaria una reducción en la dosis de tolterodina en presencia de inhibidores de CYP3A, como claritromicina, en la población de metabolizadores pobres de CYP2D6.

Triazolobenzodiazepinas (p.ej. alprazolam, midazolam, triazolam)

Cuando midazolam fue administrado conjuntamente con comprimidos de claritromicina (500 mg dos veces al día), el AUC de midazolam aumentó 2,7 veces después de la administración intravenosa de midazolam. Si se administra conjuntamente midazolam intravenoso con claritromicina, el paciente debe ser estrechamente monitorizado para permitir el ajuste de la dosis. La administración de fármacos de midazolam vía oral, podría eludir la eliminación presistémica del fármaco lo que probablemente resultará en una interacción similar a la observada después de la administración de midazolam vía intravenosa. Deben aplicarse también las mismas precauciones a otras benzodiazepinas que son metabolizadas por la isoenzima CYP3A, incluyendo triazolam y alprazolam. Para las benzodiazepinas que no son dependientes de la isoenzima CYP3A para su eliminación (temazepam, nitrazepam, lorazepam), es improbable una interacción clínicamente importante con claritromicina.

Se han referido informes de postcomercialización de interacciones medicamentosas y efectos en el sistema nervioso central (SNC) (p.ej. somnolencia, y confusión) con el uso



concomitante de claritromicina y triazolam. Se sugiere monitorizar al paciente por si aumentan los efectos farmacológicos en el sistema nervioso central.

Otras interacciones farmacológicas

Colchicina

La colchicina es un sustrato tanto para la isoenzima CYP3A como para el transportador efflux, glicoproteína-P (Pgp). Se sabe que la claritromicina y otros macrólidos inhiben la isoenzima CYP3A y la glicoproteína-P. Cuando la claritromicina y la colchicina se administran juntas, la inhibición de la glicoproteína-P y/o la isoenzima CYP3A por la claritromicina puede conducir a un aumento de la exposición a la colchicina. El uso concomitante de claritromicina y colchicina está contraindicado.

Digoxina

Se piensa que la digoxina es un sustrato para el transportador efflux, glicoproteína-P (Pgp). Se sabe que claritromicina inhibe la glicoproteína-P. Cuando se administran juntas claritromicina y digoxina, la inhibición de Pgp por claritromicina puede llevar a aumentar la exposición a digoxina. En el seguimiento postcomercialización se ha referido también que había concentraciones séricas elevadas de digoxina en pacientes que recibían digoxina y claritromicina concomitantemente. Algunos pacientes han mostrado signos clínicos relacionados con la toxicidad de digoxina, incluyendo arritmias potencialmente mortales. Las concentraciones séricas de digoxina deberán ser cuidadosamente monitorizadas mientras los pacientes estén recibiendo digoxina y claritromicina simultáneamente.

Zidovudina

El tratamiento oral simultáneo de pacientes adultos infectados por el VIH con comprimidos de claritromicina y con zidovudina puede producir un descenso en las concentraciones en el estado estacionario de zidovudina. Debido a que la claritromicina parece interferir con la absorción oral de zidovudina, esta interacción puede evitarse en gran medida si se espacian las dosis de ambos fármacos, teniendo en cuenta un intervalo de 4 horas entre cada medicación. Esta interacción no parece ocurrir en pacientes pediátricos infectados por el VIH que toman claritromicina en suspensión junto con zidovudina o dideoxiinosina. Cuando la claritromicina es administrada por vía intravenosa la interacción es improbable.

Fenitoína y Valproato

Ha habido informes publicados o espontáneos sobre interacciones de inhibidores de la isoenzima CYP3A, incluyendo la claritromicina, y fármacos que se piensa que no son

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



metabolizados por dicho enzima (p.ej. fenitoína y valproato). Se recomienda determinar los niveles plasmáticos de dichos fármacos cuando se administren de manera concomitante con claritromicina. Se ha informado de aumentos en los niveles plasmáticos.

Interacciones medicamentosas bidireccionales:

Atazanavir

Tanto claritromicina como atazanavir son sustratos e inhibidores de la isoenzima CYP3A y existe la evidencia de una interacción medicamentosa bidireccional. La administración concomitante de claritromicina (500 mg dos veces al día) con atazanavir (400 mg una vez al día) produjo un aumento de 2 veces en la exposición a claritromicina y un 70% de disminución en la exposición a 14-hidroxiclaritromicina, con un 28% de aumento en el AUC de atazanavir. Debido a la gran ventana terapéutica de claritromicina, no debería ser necesaria una reducción de la dosis en pacientes con la función renal normal. En pacientes con la función renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 60 ml/min) la dosis de claritromicina debe disminuirse un 50%. En pacientes con aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min, la dosis de claritromicina debe disminuirse un 75% empleando una formulación de claritromicina apropiada. Las dosis de claritromicina superiores a 1.000 mg/día no deben ser administradas de forma conjunta con inhibidores de proteasa.

Bloqueadores de los canales de calcio

Se recomienda precaución en la administración concomitante de claritromicina y los bloqueadores de los canales de calcio metabolizados por CYP3A4 (por ejemplo, verapamilo, amlodipino, diltiazem) debido al riesgo de hipotensión. Las concentraciones plasmáticas de claritromicina así como las de los bloqueadores de los canales de calcio pueden aumentar debido a la interacción. Se ha observado hipotensión, bradiarritmias y acidosis láctica en pacientes que toman claritromicina y verapamilo de forma concomitante.

Itraconazol

Tanto claritromicina como itraconazol son sustratos e inhibidores de la isoenzima CYP3A, produciendo una interacción medicamentosa bidireccional. Claritromicina puede aumentar los niveles plasmáticos de itraconazol mientras que itraconazol puede aumentar los niveles plasmáticos de claritromicina. Los pacientes que reciban itraconazol y claritromicina de forma simultánea deben ser monitorizados estrechamente para evaluar los signos o síntomas de un aumento o prolongación del efecto farmacológico.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Saquinavir

Tanto claritromicina como saquinavir son sustratos e inhibidores de la isoenzima CYP3A y existe la evidencia de una interacción medicamentosa bidireccional. La administración concomitante de claritromicina (500 mg dos veces al día) y saquinavir (cápsulas de gelatina blanda, 1.200 mg tres veces al día) a 12 voluntarios sanos produjo valores de AUC y Cmax en estado de equilibrio de saquinavir que fueron 177% y 187% mayores que los observados con saquinavir solo. Los valores de AUC y Cmax de claritromicina fueron aproximadamente un 40% mayores que los observados con claritromicina sola. No se requiere ajuste de la dosis cuando los dos medicamentos se administran juntos por un tiempo limitado a las dosis y formulaciones estudiadas. Las observaciones obtenidas en los estudios de interacción medicamentosa con las cápsulas de gelatina blanda pueden no ser representativas de los efectos observados empleando las cápsulas de gelatina dura de saquinavir. Las observaciones obtenidas en los estudios de interacción realizados con saquinavir solo pueden no ser representativas de los efectos observados con la terapia de saquinavir/ritonavir. Cuando saquinavir se administra de forma conjunta con ritonavir, debe tenerse en consideración los efectos potenciales de ritonavir sobre claritromicina.

REACCIONES ADVERSAS:

a. Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas frecuentes y más frecuentes relacionadas con el tratamiento con claritromicina, tanto en adultos como en la población pediátrica, son dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos y alteración del gusto. Estas reacciones adversas suelen ser de intensidad leve y coinciden con el perfil de seguridad conocido de los antibióticos macrólidos.

No hubo diferencias significativas en la incidencia de estas reacciones adversas gastrointestinales durante los ensayos clínicos entre la población de pacientes con o sin infecciones micobacterianas preexistentes.

b. Resumen tabulado de las reacciones adversas

La Tabla siguiente muestra las reacciones adversas referidas en los ensayos clínicos y en la experiencia postcomercialización.

Las reacciones consideradas como al menos posiblemente relacionadas con claritromicina se clasifican por sistemas orgánicos y frecuencias utilizando la siguiente convención: muy frecuente ($>1/10$); frecuente ($\geq 1/100 < 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000 < 1/100$) y no conocida (reacciones adversas de la experiencia postcomercialización; no pueden estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad cuando pudo evaluarse la gravedad.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema orgánico	Muy frecuente $\geq 1/10$	Frecuente $\geq 1/100 < 1/10$	Poco frecuente $\geq 1/1,000 < 1/100$	No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones			Celulitis, candidiasis, infección vaginal	Colitis pseudomembranosa, erisipelas,
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Leucopenia	Agranulocitosis, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunitario			Reacción anafilactoide, hipersensibilidad	Reacción anafiláctica, angioedema
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Anorexia, disminución del apetito	
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Ansiedad,	Trastorno psicótico, confusión, despersonalización, depresión, desorientación, alucinaciones, ensoñaciones, manía
Trastornos del sistema nervioso		Disgeusia, cefalea	Pérdida de consciencia, disquinesia, mareo, somnolencia ² , temblores	Convulsiones, ageusia, parosmia, anosmia, parestesia
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo, problemas auditivos, tinnitus	Sordera
Trastornos cardíacos			Paro cardíaco, fibrilación auricular, prolongación del intervalo QT en electrocardiograma ¹ , extrasístoles, palpitaciones	<i>Torsades de pointes</i> ¹ , taquicardia ventricular ¹ , fibrilación ventricular
Trastornos vasculares		Vasodilación		Hemorragia ²
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Asma, embolia pulmonar	

Acta No. 24 de 2019 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos gastrointestinales		Diarrea ¹ , vómitos, dispepsia, náuseas, dolor abdominal	Esofagitis, gastritis, estomatitis, glositis, estreñimiento, sequedad de boca, eructos, flatulencia,	Pancreatitis aguda, decoloración de la lengua, decoloración de los dientes
Trastornos hepatobiliares		Pruebas de la función hepática anormales	Incremento de la alanina aminotransferasa, incremento de la aspartato aminotransferasa	Insuficiencia hepática ¹ , ictericia hepatocelular
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Rash, hiperhidrosis	Dermatitis ampollosa, prurito, urticaria	Síndrome de Stevens-Johnson ¹ , necrólisis epidérmica tóxica ¹ , erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), acné, pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Rigidez musculoesquelética	Miopatía
Trastornos renales y urinarios			Aumento de creatinina sérica, aumento de urea sérica	Insuficiencia renal, nefritis intersticial
Exploraciones complementarias			Proporción albúmina-globulina anormal	Aumento de la razón normalizada internacional ² , prolongación del tiempo de protrombina ² , color anormal de la orina
REACCIONES ADVERSAS REPORTADAS SOLO CON POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN				
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Flebitis en el lugar de inyección	Dolor en el lugar de la inyección, inflamación en el lugar	Astenia	

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		de inyección	la		
--	--	-----------------	----	--	--

¹ Ver sección a)

² Ver sección c)

c. Descripción de reacciones adversas específicas

Flebitis en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la punción venosa e inflamación en el lugar de la inyección son específicos de la formulación intravenosa de claritromicina.

En algunos de los casos de rabdomiolisis, se administró claritromicina de manera concomitante con estatinas, fibratos, colchicina o alopurinol.

Se han obtenido en la etapa postcomercialización casos de interacciones medicamentosas y efectos en el sistema nervioso central (SNC) (p. ej. somnolencia y confusión) con el uso concomitante de claritromicina y triazolam. Se sugiere monitorización del paciente por el aumento de los efectos farmacológicos sobre el SNC.

Población especial: Reacciones adversas en pacientes inunocomprometidos.

d. Poblaciones pediátricas

No hay datos suficientes para recomendar un régimen de dosificación para la formulación de claritromicina intravenosa en pacientes menores de 18 años.

Se espera que la frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas en niños sean las mismas que en adultos.

e. Otras poblaciones especiales

Pacientes inmunocomprometidos

En pacientes con SIDA y en otros pacientes inmunocomprometidos tratados con las dosis más altas de claritromicina durante largos periodos de tiempo por infecciones micobacterianas, a menudo es difícil distinguir reacciones adversas posiblemente asociadas con la administración de claritromicina de los signos subyacentes debidos al SIDA o a enfermedades intercurrentes.

En pacientes adultos tratados con dosis diarias totales de 1.000 mg y 2.000 mg de claritromicina, las reacciones adversas más frecuentes que aparecieron fueron: náuseas, vómitos, alteración del gusto, dolor abdominal, diarrea, rash, flatulencia, dolor de cabeza, estreñimiento, alteraciones auditivas y elevaciones en la Transaminasa Glutámico Oxalacética Sérica (SGOT) y en la Transaminasa Glutámico Piruvato Sérica (SGPT). Con menor frecuencia aparecieron disnea, insomnio y sequedad de boca. Las incidencias fueron similares en pacientes tratados con 1.000

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mg y 2.000 mg, pero en general fueron de 3 a 4 veces más frecuentes en aquellos que recibieron una dosis diaria total de 4.000 mg de claritromicina.

En estos pacientes inmunocomprometidos las evaluaciones de los valores del laboratorio se hicieron mediante el análisis de dichos valores fuera del nivel gravemente anormal (es decir, del límite extremo superior o inferior) de la prueba específica. En base a este criterio, alrededor del 2% al 3% de estos pacientes que recibieron diariamente 1.000 mg ó 2.000 mg de claritromicina presentaron niveles elevados gravemente anormales de SGOT y SGPT, así como anormalmente bajos en los recuentos de leucocitos y de plaquetas. Un menor porcentaje de pacientes de ambos grupos de dosificación tenían aumentados además los niveles plasmáticos de nitrógeno ureico. Se encontraron incidencias ligeramente superiores de valores anormales para los pacientes que recibieron 4000 mg diarios en todos los parámetros, excepto en los leucocitos.

Condicion de venta:

Con formula facultativa

3.1.14 MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

3.1.14.1. SECNIDAZOL 1G TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 19993674
Radicado : 20191124521
Fecha : 02/07/2019
Interesado : Genfar S.A.

Composición: Cada tableta contiene 1 g de Secnidazol 100%

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Amebiasis intestinal aguda y extraintestinal giardiasis, tricomoniasis urogenital mixta, cervicovaginitis, vaginitis inespecifica o vaginosis bacteriana, tambien es activo contra el helicobacter pylori, causante de gastritis, duodenitis y ulcera peptica.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los derivados del imidazol, embarazo y lactancia. Antecedentes de discrasias sanguíneas, enfermedades del sistema nervioso central, niños menores de dos

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



años de edad, primer trimestre de embarazo. Durante el tratamiento no deben ingerirse bebidas alcohólicas.

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

- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para Prescribir: Información farmacológica en IP Secnidazol tabletas 1g VR. V.2.0 - COL.
- Información farmacológica

Nuevas contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los derivados del imidazol.
- Embarazo y lactancia.
- Niños menores de dos años de edad

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

- Secnidazol debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad orgánica activa del sistema nervioso central.
- Durante el tratamiento no deben ingerirse bebidas alcohólicas.
- Secnidazol no se debe administrar a pacientes con antecedentes de discrasias sanguíneas.

Advertencia sobre excipientes

Secnidazol 1 g tabletas recubiertas:

Contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia a lactosa de lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Tener en cuenta en el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus.

Nuevas reacciones adversas

Muy frecuentes (>1/10):

Acta No. 24 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

Desórdenes gastrointestinales con náuseas, vómito, dolor en la parte superior del abdomen (dolor epigástrico), gastralgia, sabor metálico, glositis, estomatitis.

Frecuentes (>1/100, <1/10):

Trastornos del sistema inmune Reacciones de hipersensibilidad (fiebre, eritema, urticaria, angioedema y reacciones anafilácticas).

Poco frecuentes (>1/1000, <1/100):

Trastornos de la sangre y del sistema linfático Leucopenia moderada, que es reversible después de la interrupción del tratamiento.

Raras (>1/10000, <1/1000):

Trastornos del sistema nervioso Vértigo, desórdenes de coordinación y ataxia, parestesia, neuropatía sensorial y motora periférica, polineuropatía sensitivo-motora.

Frecuencia no conocida (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles):

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Rash.

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Combinaciones no recomendadas

- Disulfiram: desorden psicótico agudo, confusión mental.
- Alcohol: Efecto antabuse o disulfiram (sensación de calor, enrojecimiento, vómito, taquicardia). Se deben evitar las bebidas alcohólicas y medicamentos que contengan alcohol.

Combinación que requieren precaución

- Anticoagulantes orales (warfarina): el secnidazol potencia el efecto anticoagulante y el riesgo de hemorragia puesto que retrasa el metabolismo hepático de la warfarina. Se recomienda monitorear con mayor frecuencia el tiempo de protrombina y el INR; la dosis de la warfarina debe ser ajustada durante el tratamiento con secnidazol y 8 días después de terminado el mismo.

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

Nuevas contraindicaciones

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Hipersensibilidad a los derivados del imidazol.**
- **Embarazo y lactancia.**
- **Niños menores de dos años de edad**

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

- **Secnidazol debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad orgánica activa del sistema nervioso central.**
- **Durante el tratamiento no deben ingerirse bebidas alcohólicas.**
- **Secnidazol no se debe administrar a pacientes con antecedentes de discrasias sanguíneas.**

Advertencia sobre excipientes

Secnidazol 1 g tabletas recubiertas:

Contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia a lactosa de lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Tener en cuenta en el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus.

Nuevas reacciones adversas

Muy frecuentes (>1/10):

Desórdenes gastrointestinales con náuseas, vómito, dolor en la parte superior del abdomen (dolor epigástrico), gastralgia, sabor metálico, glositis, estomatitis.

Frecuentes (>1/100, <1/10):

Trastornos del sistema inmune Reacciones de hipersensibilidad (fiebre, eritema, urticaria, angioedema y reacciones anafilácticas).

Poco frecuentes (>1/1000, <1/100):

Trastornos de la sangre y del sistema linfático Leucopenia moderada, que es reversible después de la interrupción del tratamiento.

Raras (>1/10000, <1/1000):

Trastornos del sistema nervioso Vértigo, desórdenes de coordinación y ataxia, parestesia, neuropatía sensorial y motora periférica, polineuropatía sensitivo-motora.

Acta No. 24 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

Frecuencia no conocida (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles):

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Rash.

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Combinaciones no recomendadas

- **Disulfiram: desorden psicótico agudo, confusión mental.**
- **Alcohol: Efecto antabuse o disulfiram (sensación de calor, enrojecimiento, vómito, taquicardia). Se deben evitar las bebidas alcohólicas y medicamentos que contengan alcohol.**

Combinación que requieren precaución

- **Anticoagulantes orales (warfarina): el secnidazol potencia el efecto anticoagulante y el riesgo de hemorragia puesto que retrasa el metabolismo hepático de la warfarina. Se recomienda monitorear con mayor frecuencia el tiempo de protrombina y el INR; la dosis de la warfarina debe ser ajustada durante el tratamiento con secnidazol y 8 días después de terminado el mismo.**

Adicionalmente, la Sala considera que la indicación es como sigue:

Indicaciones: Tricomoniasis, amebiasis y giardiasis.

Así mismos, la Sala considera que el interesado debe ajustar la IPP en cuanto a las indicaciones.

3.1.14.2. MITOXANTRONA 20 MG/10 ML

Expediente : 224410
Radicado : 20181098238 / 20191115270
Fecha : 18/06/2019
Interesado : Laboratorios Baxter S.A.

Composición:

Cada vial por 10 mL contiene 20 mg de Mitoxantron Clorhidrato equivalente a Mitoxantrona Base

Acta No. 24 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

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Coadyuvante en el tratamiento de carcinoma de seno linfoma no hodgkin, cáncer de próstata hormona resistente, leucemia aguda no linfocítica, leucemia mielógena crónica y linfoma de hodgkin, carcinoma ovárico, cáncer primario de células hepáticas.

Linfomas malignos, leucemia mieloide aguda y cáncer de próstata.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento, embarazo y lactancia. Úsese con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria y depresión de la médula ósea.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019002886 emitido mediante Acta No. la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de contraindicaciones
- Inserto Versión ccsi44020160804

Nuevas contraindicaciones

La Mitoxantrona está contraindicada:

En pacientes con una hipersensibilidad conocida al producto.

Para administración intra-arterial, subcutánea, intramuscular o intratecal debido a las toxicidades asociadas.

Durante el embarazo y la lactancia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1. NIFETABS®

Expediente : 20098885
Radicado : 2015122306 / 2016024973 / 20191121301
Fecha : 27/06/2016
Interesado : Laboratorios Expofarma S.A

Composición: Cada cápsula contiene 30mg de Nifedipino

Forma farmacéutica: Cápsulas de liberación prolongada

Indicaciones: Antianginoso, Antihipertensivo.

Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a este principio activo y shock cardiovascular.

No se administrará concomitantemente con Rifampicina ya que la inducción enzimática de la misma reduce los niveles plasmáticos de Nifedipino

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a la revisión de oficio con resolución No. 2016017245, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de estudio de Biodisponibilidad de Nifedipino LP (Liberación Prolongada 30mg)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.3.2. DIENOGEST 2 MG + ESTRADIOL HEMIHDRATO 1.5 MG TABLETAS

Radicado : 20191145456
Fecha : 30/07/2019

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora información respecto a los siguientes puntos:

1. Información correspondiente al título del o de los estudios clínicos que soportan la aprobación de la combinación de 2 mg de Dienogest y 1.5 mg de Estradiol Hemihidrato en tabletas.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2. Informar cual es la evidencia clínica que soporta la indicación como anticonceptivo para la combinación Estradiol Hemihidrato y Dienogest. Ahora bien, si la evidencia clínica de dicha indicación está sustentada en estudios clínicos con Estradiol Valerato y Dienogest. Informar si las dosis de Estradiol Valerato se consideran equivalentes a las del Estradiol Hemihidrato y cuál es la proporción de dichas equivalencias.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.3.3. ALCOHOL ETILICO + ALCOHOL ISOPROPILICO

Radicación : 20191095702
Fecha : 22 /05 2019

Solicitud: El Grupo de Apoyo de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora establecer si es pertinente aclarar la composición del producto de la referencia, dado que presenta confusión para la interpretación de los usuarios y no se encontró el Acta bajo la cual se le asignó Norma Farmacológica.

El usuario en la correspondencia menciona: “no es claro si los 100 mL son únicamente de la mezcla de 63g de Alcohol Etílico + XX mL de Alcohol Isopropílico para completar 100 mL de mezcla, o si son aceptados excipientes en la mezcla en Gel para poder completar “C.S.P 100mL”. Actualmente la Norma Farmacológica para este producto está así:

13.1.6. Antisépticos y desinfectantes

13.1.6.0.N10 Se aceptan:

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
D08AX08	ALCOHOL ETILICO + ALCOHOL ISOPROPILICO	GEL	63 g + C.S.P 100 mL

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.

3.3.4. NAPROXENO SÓDICO + CAFEÍNA

Radicado : 20191130269
Fecha : 10/07/2019

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interesado : Aruna Asesores

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora contestar la siguiente inquietud:

1. Cual es la concentración aprobada de Naproxeno base dentro de la norma farmacológica 19.4.0.0.N40 para las asociaciones de naproxeno sódico + cafeína, dado que actualmente se relaciona:

M01AE02	NAPROXENO SODICO + CAFEINA	TABLETA	220 mg + 50 mg
---------	----------------------------	---------	----------------

Lo que indicaría una concentración de naproxeno base de 200.8 mg / tableta. Sin embargo, revisando los conceptos emitidos por la Sala Especializada de Medicamentos, se encontró:

- Acta No. 40 de 2001, numeral 2.5.3.
Naproxeno 220 mg + cafeína 50 mg. Revisada la información allegada, la Comisión Revisora acepta la asociación propuesta
- Acta No. 11 de 2002, numeral 2.1.12.
Naproxeno 220 mg + cafeína 50 mg. La Comisión Revisora aclara que la condición de venta de la asociación naproxeno 220 mg + cafeína 50 mg es de venta sin fórmula médica.

Por lo que la cantidad de naproxeno sódico sería 202 mg / tableta. Teniendo en cuenta lo anterior, solicito aclarar cual es la cantidad de naproxeno sódico equivalente a naproxeno base para las siguientes asociaciones:

M01AE02	NAPROXENO SODICO + CAFEINA	TABLETA	220 mg + 50 mg
M01AE02	NAPROXENO SODICO + CAFEINA	TABLETA RECUBIERTA	550 mg + 65 mg

2. De igual manera, solicito aclarar cual es la norma farmacológica para:

M01AE02	NAPROXENO SODICO + CAFEINA	TABLETA RECUBIERTA	550 mg + 65 mg
---------	----------------------------	--------------------	----------------

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lo anterior dado que en las normas farmacológicas se relaciona dentro del numeral 19.4.0.0.N40, pero en el Acta No. 46 de 2009 numeral 2.1.2.10 indica la norma farmacológica: 19.4.0.0.N50.

3. Indicar si la información farmacológica referente a indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias relacionada en el Acta No. 46 de 2009 numeral 2.1.2.10, es aplicable para la combinación:

M01AE02	NAPROXENO SODICO CAFEINA	+	TABLETA	220 mg + 50 mg
---------	--------------------------------	---	---------	----------------

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.

3.3.5. RITONAVIR + LOPINAVIR 10 MG + 40 MG

Radicado : 20191113182
Fecha : 14/06/2019
Interesado : Aruna Asesores

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora indicar si la norma farmacológica 4.1.3.0.N30, avala la combinación RITONAVIR + LOPINAVIR 10 mg + 40 mg, en la forma farmacéutica GRANULOS ORALES en sachet. Lo anterior, dado que, revisando la actual norma farmacológica se encontró:

J05AR10	RITONAVIR LOPINAVIR	+	PELLETS EN CAPSULAS ORALES	10mg + 40mg
---------	------------------------	---	-------------------------------	-------------

De igual manera, el interesado solicita indicar si la información farmacológica relacionada en el Acta No. 09 de 2018, numeral 3.1.6.4, la cual fue conceptuada para la forma farmacéutica pellets orales en cápsula, es aplicable para la forma farmacéutica GRANULOS ORALES en sachet.

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.

3.3.6. CIPROTERONA ACETATO

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar respecto a la siguiente información:

La Ciproterona Acetato se encuentra incluida en el listado de medicamentos para los cuales es exigible la presentación de estudios de Bioequivalencia (BE) con sus respectivos productos de referencia, conforme a la Resolución 1124 de 2016, indicándose como producto comparador de referencia el producto Androcur® de Bayer.

El producto Androcur® tabletas de Bayer, contiene como único Ingrediente Farmacéutico Activo IFA, Ciproterona en las siguientes concentraciones: Androcur® 50mg indicado como coadyuvante en el tratamiento de carcinoma de próstata, hipersexualidad masculina y el Androcur® de 100mg aprobado con la indicación de tratamiento paliativo del carcinoma de próstata, puede ser indicado solo o en conjugación con cirugía. Hipersexualidad masculina.

Conforme a lo anterior se solicita cordialmente aclaración acerca de si los productos que contienen asociación de Ciproterona Acetato + Etinil Estradiol a los cuales se les han aprobado indicaciones muy diferentes a los productos referidos como comparadores y a concentraciones mucho menores, requieren presentar los estudios de Bioequivalencia (BE) y en caso afirmativo, indicar la forma como sería realizado el estudio.

Antecedentes

1. Ciproterona Acetato Micronizado 2mg / Etinilestradiol Micronizado 0.03mg:

Acta 29 del 2012 numeral 3.1.6.13.

Indicación: Tratamiento del acné tipo conglobata refractario a otros tipos de tratamientos, androgénesis severa previamente diagnosticada en la mujer. Síndrome de ovario poliquístico.

2. Ciproterona Acetato Micronizado 2mg / Etinilestradiol Micronizado 0.035mg:

Acta 04 de 2017 numeral 3.1.14

Indicación: para el tratamiento del acné moderado a severo relacionado a la sensibilidad a andrógenos (con o sin seborrea) y/o el hirsutismo en mujeres en edad reproductiva que son refractarias a otros tratamientos o cuando otros tratamientos no se consideran apropiados. Esto incluye a pacientes con síndrome de ovario poliquístico los cuales requieren tratamiento para estos síntomas.

Para el tratamiento del acné, se debe utilizar este producto cuando la terapia tópica o los tratamientos con antibióticos sistémicos se consideran como no apropiados o no ha habido respuesta terapéutica.

Debido a que el producto es una terapia hormonal estrógeno progestérgica, no se debe utilizar en combinación con anticonceptivos hormonales.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3. Ciproterona Acetato Micronizado 2mg / Etinilestradiol Micronizado 0.020mg:

Acta 29 del 2012 numeral 3.1.6.13.

Indicación: Tratamiento del acné tipo conglobata refractario a otros tipos de tratamientos, androgénesis severa previamente diagnosticada en la mujer. Síndrome de ovario poliquístico.

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.

3.3.7. SPECTRILA 10.000 UI (L-ASPARAGINASA RECOMBINANTE)

Radicado : 20191117524
Fecha : 20/06/2019
Interesado : Al Pharma S.A

La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de septiembre de 2019 al interesado Al Pharma S.A con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto SPECTRILA 10.000 UI (L-ASPARAGINASA RECOMBINANTE) exponer las razones para la inclusión en el listado de vitales no disponibles.

3.4 ACLARACIONES

3.4.1. TRUVADA® 300/200

Expediente : 20009816
Radicado : 20181228996
Fecha : 07/11/2018
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar las siguientes secciones: Dosificación, precauciones y advertencias, señaladas en el concepto emitido en el Acta 04 de 2019 numeral 3.1.9.5., a través de la cual se emitió concepto favorable sobre la actualización de seguridad y aprobación de inserto e información para prescribir para el producto de la referencia. Las secciones para corregir se encuentran subrayadas y se indican a continuación:

Concepto Acta 04 de 2019 numeral 3.1.9.5	Solicitud
Nueva dosificación:	

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<p>...Dosis recomendada para el tratamiento de la infección por VIH-1 en adultos y pacientes pediátricos con un peso corporal de al menos 35 kg</p>	<p>... Dosis recomendada para el tratamiento de la infección por VIH-1 en adultos y pacientes pediátricos de <u>12 años de edad o mayores</u> con un peso corporal de al menos 35 kg.</p>																						
<p>Nueva dosificación:</p> <p>Ajuste de la dosis en pacientes con disfunción renal</p> <p>La Tabla 1 presenta un ajuste del intervalo de administración para pacientes con disfunción renal. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve (<u>aclaramiento de creatinina de 60 a 90 ml/min</u>). No se han evaluado clínicamente la inocuidad ni la eficacia de estas recomendaciones de ajuste del intervalo de administración en los pacientes con disfunción renal moderada (<u>aclaramiento de creatinina de 30 a 59 ml/min</u>); por lo tanto, se debe controlar rigurosamente la respuesta clínica al tratamiento y la función renal en estos pacientes.</p>	<p>Ajuste de la dosis en pacientes con disfunción renal</p> <p>La Tabla 1 presenta un ajuste del intervalo de administración para pacientes con disfunción renal. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve (<u>depuración de creatinina de 60 a 90 ml/min</u>). No se han evaluado clínicamente la inocuidad ni la eficacia de estas recomendaciones de ajuste del intervalo de administración en los pacientes con disfunción renal moderada (<u>depuración de creatinina de 30 a 59 ml/min</u>); por lo tanto, se debe controlar rigurosamente la respuesta clínica al tratamiento y la función renal en estos pacientes.</p>																						
<p>Nueva dosificación:</p> <p>Tabla 1 Ajuste del intervalo de administración de la dosis para pacientes adultos infectados con VIH-1 con alteración en la depuración de creatinina</p> <table border="1" data-bbox="224 1201 837 1648"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">Depuración de creatinina (mL/min)^a</th> </tr> <tr> <th>≥ 50</th> <th>30–49</th> <th>< 30 (incluye pacientes que requieren hemodiálisis)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Intervalo de dosis recomendado</td> <td>Cada 24 horas</td> <td>Cada 48 horas</td> <td>No se recomienda TRUVADA.</td> </tr> </tbody> </table>		Depuración de creatinina (mL/min) ^a			≥ 50	30–49	< 30 (incluye pacientes que requieren hemodiálisis)	Intervalo de dosis recomendado	Cada 24 horas	Cada 48 horas	No se recomienda TRUVADA.	<p>Tabla 1 Ajuste del intervalo de administración de la dosis para pacientes adultos infectados con VIH-1 con alteración en la depuración de creatinina</p> <table border="1" data-bbox="862 1201 1450 1648"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">Depuración de creatinina (mL/min)^a</th> </tr> <tr> <th>≥ 60</th> <th>30–59</th> <th>< 30 (incluye pacientes que requieren hemodiálisis)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Intervalo de dosis recomendado</td> <td>Cada 24 horas</td> <td>Cada 48 horas</td> <td>No se recomienda TRUVADA.</td> </tr> </tbody> </table>		Depuración de creatinina (mL/min) ^a			≥ 60	30–59	< 30 (incluye pacientes que requieren hemodiálisis)	Intervalo de dosis recomendado	Cada 24 horas	Cada 48 horas	No se recomienda TRUVADA.
		Depuración de creatinina (mL/min) ^a																					
	≥ 50	30–49	< 30 (incluye pacientes que requieren hemodiálisis)																				
Intervalo de dosis recomendado	Cada 24 horas	Cada 48 horas	No se recomienda TRUVADA.																				
	Depuración de creatinina (mL/min) ^a																						
	≥ 60	30–59	< 30 (incluye pacientes que requieren hemodiálisis)																				
Intervalo de dosis recomendado	Cada 24 horas	Cada 48 horas	No se recomienda TRUVADA.																				
<p>Nuevas advertencias y precauciones:</p>																							

Acta No. 24 de 2019 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<p>Antes de iniciar el tratamiento y durante el uso de Truvada, según se requiera clínicamente, evaluar la creatinina sérica, el aclaramiento de creatinina estimado, la glucosuria y la proteinuria en todos los pacientes. En los pacientes con enfermedad renal crónica evaluar también el fósforo sérico.</p>	<p>Antes de iniciar el tratamiento y durante el uso de Truvada, según se requiera clínicamente, evaluar la creatinina sérica, <u>la depuración calculada</u> de creatinina, la glucosuria y la proteinuria en todos los pacientes. En los pacientes con enfermedad renal crónica evaluar también el fósforo sérico.</p>
<p>Nuevas advertencias y precauciones:</p> <p>... Tratamiento de la infección por VIH-1</p> <p>Se recomienda el ajuste del intervalo de dosificación de Truvada y el control estricto de la función renal en todos los pacientes con depuración calculada de creatinina de 30 a 49 mL/min. No se dispone de datos sobre la seguridad o la eficacia en pacientes con insuficiencia renal que recibieron Truvada según estas pautas de dosificación, de modo que el beneficio potencial de la terapia con Truvada se debe evaluar teniendo en cuenta el riesgo potencial de toxicidad renal. Truvada es recomendado en pacientes con depuración calculada de creatinina de menos de 30 mL/min o en pacientes que necesiten hemodiálisis.</p>	<p>... Tratamiento de la infección por VIH-1</p> <p>Se recomienda el ajuste del intervalo de dosificación de Truvada y el control estricto de la función renal en todos los pacientes con depuración calculada de creatinina de 30 a <u>59 mL/min</u>. No se dispone de datos sobre la seguridad o la eficacia en pacientes con insuficiencia renal que recibieron Truvada según estas pautas de dosificación, de modo que el beneficio potencial de la terapia con Truvada se debe evaluar teniendo en cuenta el riesgo potencial de toxicidad renal. Truvada <u>no está</u> recomendado en pacientes con depuración calculada de creatinina de menos de 30 mL/min o en pacientes que necesiten hemodiálisis.</p>

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 04 de 2019 numeral 3.1.9.5, en el sentido de corregir las secciones: dosificación y precauciones y advertencias, siendo lo correcto y no como aparece en el Acta mencionada:

Nueva dosificación:

Examen antes de iniciar Truvada para el tratamiento de la infección por VIH-1

Antes o al iniciar el tratamiento con Truvada, examinar a los pacientes con respecto a la infección por el virus de la hepatitis B.

Antes de iniciar el tratamiento y durante el uso de Truvada, con un régimen clínicamente apropiado, debe evaluarse la creatinina sérica, la depuración calculada de creatinina, la glucosuria y la proteinuria en todos los pacientes. En pacientes con enfermedad renal crónica, también evaluar el fósforo sérico.

Dosis recomendada para el tratamiento de la infección por VIH-1 en adultos y pacientes pediátricos de 12 años de edad o mayores con un peso corporal de al menos 35 kg.

Acta No. 24 de 2019 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Truvada es un producto de asociación de dosis fijas de dos fármacos que contiene emtricitabina (FTC) y tenofovir disoproxil fumarato (TDF). La dosis recomendada de Truvada en pacientes adultos y pediátricos de 12 años o mayores, con un peso corporal superior o igual a 35 kg, es de una tableta (que contiene 200 mg de FTC y 300 mg de TDF) una vez al día, administrado por vía oral con o sin alimentos.

Ajuste de la dosis en pacientes con disfunción renal

La Tabla 1 presenta un ajuste del intervalo de administración para pacientes con disfunción renal. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve (depuración de creatinina de 60 a 90 ml/min). No se han evaluado clínicamente la inocuidad ni la eficacia de estas recomendaciones de ajuste del intervalo de administración en los pacientes con disfunción renal moderada (depuración de creatinina de 30 a 59 ml/min); por lo tanto, se debe controlar rigurosamente la respuesta clínica al tratamiento y la función renal en estos pacientes.

No se cuenta con datos que permitan recomendar una dosis para los pacientes pediátricos con disfunción renal.

Tabla 1. Ajuste del intervalo de administración de la dosis para pacientes adultos infectados con VIH-1 con alteración en la depuración de creatinina

	Depuración de creatinina (mL/min) ^a		
	≥ <u>60</u>	<u>30–59</u>	< 30 (incluye pacientes que requieren hemodiálisis)
Intervalo de dosis recomendado	Cada 24 horas	Cada 48 horas	No se recomienda TRUVADA.

a. Calculado con el peso corporal ideal (delgado)

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Truvada está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad previamente comprobada a cualquiera de los componentes del producto. Truvada debe utilizarse únicamente en asociación con otros agentes antirretrovirales.

Precauciones y advertencias:

- Exacerbaciones agudas graves de la hepatitis B en pacientes con infección por el VHB

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Nueva aparición o empeoramiento de la insuficiencia renal
- Síndrome de reconstitución inmune
- Pérdida ósea y defectos de mineralización
- Riesgo de reacciones adversas debido a interacciones con otros fármacos
- Contenido de lactosa

Exacerbaciones agudas graves de la hepatitis B en pacientes con infección por el VHB
A todos los pacientes se les debería realizar la prueba para detectar la presencia crónica del virus de la hepatitis B (VHB) antes, o al iniciar el tratamiento con Truvada.

Se han reportado casos de exacerbaciones graves agudas de la hepatitis B (descompensación hepática e insuficiencia hepática) en los pacientes con infección por el VHB que han interrumpido la administración de Truvada. Se debe controlar rigurosamente a los pacientes que padecen una infección por el VHB con seguimiento clínico y de laboratorio durante, por lo menos, varios meses después de interrumpir el tratamiento con Truvada. Si fuese conveniente, puede estar justificado el inicio del tratamiento contra la hepatitis B, especialmente en pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, ya que la exacerbación de la hepatitis después del tratamiento puede llevar a una descompensación hepática y a insuficiencia hepática. A las personas que no estén infectadas por el VHB se les debe ofrecer la vacunación.

Nueva aparición o empeoramiento de la insuficiencia renal

La emtricitabina y el tenofovir se eliminan principalmente a través de los riñones. Se han informado casos de disfunción renal, incluidos casos de insuficiencia renal aguda y síndrome de Fanconi (lesión tubular renal con hipofosfatemia grave), asociados con el uso de TDF, un componente de Truvada.

Antes de iniciar el tratamiento y durante el uso de Truvada, según se requiera clínicamente, evaluar la creatinina sérica, la depuración calculada de creatinina, la glucosuria y la proteinuria en todos los pacientes. En los pacientes con enfermedad renal crónica evaluar también el fósforo sérico.

Se debe evitar el uso de Truvada con el uso reciente o simultáneo de un agente nefrotóxico (p. ej., dosis altas de antiinflamatorios no esteroideos [AINE] o múltiples AINE). Se han informado casos de insuficiencia renal aguda después de iniciar un tratamiento con dosis altas de AINE o múltiples AINE en pacientes infectados por el VIH con factores de riesgo de disfunción renal que se encontraban estables durante el tratamiento con TDF. Algunos pacientes requirieron hospitalización y tratamiento renal sustitutivo. De ser necesario, deben considerarse alternativas a los AINE en los pacientes con riesgo de disfunción renal.



La persistencia o el agravamiento del dolor óseo, el dolor en las extremidades, las fracturas, y/o el dolor o la debilidad musculares pueden ser manifestaciones de tubulopatía renal proximal y requieren una evaluación de la función renal en los pacientes con riesgo de disfunción renal.

Tratamiento de la infección por VIH-1

Se recomienda el ajuste del intervalo de dosificación de Truvada y el control estricto de la función renal en todos los pacientes con depuración calculada de creatinina de 30 a 59 mL/min. No se dispone de datos sobre la seguridad o la eficacia en pacientes con insuficiencia renal que recibieron Truvada según estas pautas de dosificación, de modo que el beneficio potencial de la terapia con Truvada se debe evaluar teniendo en cuenta el riesgo potencial de toxicidad renal. Truvada no está recomendado en pacientes con depuración calculada de creatinina de menos de 30 mL/min o en pacientes que necesiten hemodiálisis.

Síndrome de reconstitución inmune

Se han notificado casos de síndrome de reconstitución inmune en pacientes que recibieron tratamiento antirretroviral combinado, incluso con Truvada. Durante la fase inicial del tratamiento antirretroviral combinado, los pacientes cuyo sistema inmunitario responde pueden presentar una respuesta inflamatoria ante infecciones oportunistas residuales o indolentes (por ejemplo, infección por *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* o tuberculosis), que pueden requerir evaluación y tratamiento adicionales.

También se han notificado casos de trastornos autoinmunitarios (como enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain Barré), que se produjeron en el contexto de reconstitución inmune; sin embargo, el momento de la aparición de estos trastornos es más variable, y pueden aparecer muchos meses después del inicio del tratamiento.

Pérdida ósea y defectos de mineralización

Densidad mineral ósea:

En estudios clínicos TDF (un componente de Truvada) estuvo asociado con disminuciones ligeramente mayores en la densidad mineral ósea (DMO) y aumentos en los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo, lo que sugiere un mayor recambio óseo con respecto a los comparadores. Los niveles séricos de la hormona paratiroidea y de la vitamina D 1,25 también fueron más altos en los sujetos que recibieron TDF.

Se llevaron a cabo estudios clínicos en los que se evaluó el TDF en sujetos pediátricos y adolescentes. En circunstancias normales, la DMO aumenta rápidamente en los pacientes pediátricos. En los sujetos de entre 2 y menos de 18 años infectados por el VIH 1, los efectos óseos fueron similares a los observados en los sujetos adultos y

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sugieren un mayor recambio óseo. La ganancia total en la DMO corporal fue menor en los sujetos pediátricos infectados por el VIH 1 que recibieron tratamiento con TDF en comparación con los grupos de control. Se observaron tendencias similares en los sujetos adolescentes infectados por la hepatitis B crónica de entre 12 y menos de 18 años de edad tratados por hepatitis crónica B. En todos los estudios pediátricos, el crecimiento esquelético (estatura) no se vio afectado.

Se desconocen los efectos de los cambios asociados con el TDF en la DMO y en los marcadores bioquímicos sobre la salud ósea a largo plazo y sobre el riesgo futuro de fracturas. Debe considerarse la evaluación de la DMO en los pacientes adultos y pediátricos que tengan antecedentes de fracturas óseas patológicas u otros factores de riesgo para osteoporosis o pérdida de masa ósea. Si bien no se ha estudiado el efecto de los suplementos de calcio y vitamina D, dichos suplementos pueden ser beneficiosos. Se debe obtener el asesoramiento adecuado si se sospecha que existen anomalías óseas.

Defectos en la mineralización:

Se han informado casos de osteomalacia asociada a tubulopatía renal proximal, que se manifiesta como dolor óseo o dolor en las extremidades y que puede contribuir a fracturas en relación con el uso de tenofovir DF. También se han informado artralgias y dolor o debilidad musculares en los casos de tubulopatía renal proximal. Deben tenerse en cuenta la hipofosfatemia y la osteomalacia secundarias a la tubulopatía renal proximal en los pacientes con riesgo de disfunción renal que presenten persistencia o agravamiento de los síntomas óseos o musculares mientras reciben productos que contienen TDF.

Riesgo de reacciones adversas debido a interacciones con otros fármacos

El uso concomitante de Truvada y otros fármacos puede resultar en interacciones con otros fármacos conocidas o potencialmente significativas, algunas de las cuales pueden llevar a posibles reacciones adversas clínicamente significativas por mayores exposiciones de fármacos concomitantes.

Ver Tabla 4 para los pasos para prevenir o tratar estas posibles y conocidas interacciones farmacológicas significativas, incluyendo las recomendaciones de administración. Considerar el potencial para interacciones farmacológicas antes y durante el tratamiento con Truvada; revisar las medicaciones concomitantes durante la terapia con Truvada; y monitorear con respecto a reacciones adversas asociadas con los fármacos concomitantes.

Contenido de lactosa

Este producto no debe administrarse en pacientes con intolerancia a la lactosa o galactosa.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas reacciones adversas:

En otras secciones del prospecto se analizan las siguientes reacciones adversas:

- Exacerbación aguda grave de la hepatitis B en pacientes con infección por VHB.
- Nueva aparición o empeoramiento de la insuficiencia renal.
- Síndrome de reconstitución inmune.
- Pérdida ósea y defectos en la mineralización

Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las frecuencias de reacciones adversas observados en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las frecuencias de los estudios clínicos de otro medicamento y es posible que no reflejen las que se observan en la práctica.

Reacciones adversas a partir de la experiencia de los estudios clínicos en sujetos infectados por VIH-1

Estudios clínicos en sujetos adultos

En el Estudio 934, 511 sujetos sin terapia antirretroviral previa recibieron efavirenz (EFV) administrado en asociación con FTC+TDF (n=257) o zidovudina (AZT)/lamivudina (3TC) (n=254) durante 144 semanas. Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia superior o igual al 10 %, todos los grados), incluían diarrea, náuseas, fatiga, cefalea, mareos, depresión, insomnio, anomalías del sueño y erupción cutánea. La tabla 2 presenta las reacciones adversas aparecidas con el tratamiento (grados 2 a 4) que se produjeron en el 5 % o más de los pacientes tratados en cualquiera de los grupos de tratamiento.

La alteración del color de la piel, manifestada por hiperpigmentación se observó en el 3% de los sujetos que tomaban FTC + TDF y generalmente fue leve y asintomática. Se desconocen su mecanismo y su importancia clínica.

Tabla 2 Algunas reacciones adversas a (grados 2 a 4) informadas en el \geq 5% de cualquiera de los grupos de tratamiento en el Estudio 934 (de 0 a 144 semanas)

	FTC + TDF + EFV ^b	AZT/3TC + EFV
	N = 257	N = 254



	FTC + TDF + EFV ^b	AZT/3TC + EFV
	N = 257	N = 254
Fatiga	9 %	8 %
Depresión	9%	7%
Náusea	9%	7%
Diarrea	9%	5%
Mareo	8%	7%
Infecciones en las vías respiratorias superiores	8%	5%
Sinusitis	8%	4%
Erupciones cutáneas ^c	7%	9%
Cefalea	6%	5%
Insomnio	5%	7%
Nasofaringitis	5%	3%
Vómito	2%	5%

a. Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en todos los eventos adversos derivados del tratamiento, independientemente de la relación con el medicamento del estudio.

b. Desde la semana 96 hasta la 144 del estudio, los sujetos recibieron TRUVADA con efavirenz en lugar de FTC+ TDF con efavirenz

c. Entre las erupciones cutáneas se incluyen: erupción cutánea, erupción exfoliativa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción prurítica y erupción vesicular.

Anormalidades de laboratorio: Las anomalías de laboratorio observadas en este estudio fueron en general consistentes con las observadas en otros estudios de TDF y/o FTC (Tabla 3).

Tabla 3 Anormalidades de laboratorio significativas informadas en $\geq 1\%$ de los sujetos de cualquiera de los grupos de tratamiento del Estudio 934 (de 0 a 144 semanas)



	FTC + TDF + EFV ^a	AZT/3TC + EFV
	N = 257	N = 254
Cualquier anormalidad de laboratorio de grado ≥ 3	30%	26%
Colesterol en ayunas (> 240 mg/dl)	22%	24%
Creatina (M: > 990 (F: > 845 U/l)	9%	7%
Amilasa sérica (> 175 U/l)	8%	4%
Fosfatasa alcalina (> 550 U/l)	1%	0%
AST (M: > 180 (F: > 170 U/l)	3%	3%
ALT (M: > 215 (F: > 170 U/l)	2%	3%
Hemoglobina (< 8,0 mg/dl)	0%	4%
Hiperglucemia (> 250 mg/dl)	2%	1%
Hematuria (> 75 eritrocitos/campo de alta resolución)	3%	2%
Glucosuria ($\geq 3+$)	< 1%	1%
Neutrófilos (< 750/mm ³)	3%	5%
Triglicéridos en ayunas (> 750 mg/dl)	4%	2%

a. Desde la semana 96 hasta la 144 del estudio, los sujetos recibieron TRUVADA con efavirenz en lugar de + FTC + TDF con efavirenz.

Estudios clínicos en sujetos pediátricos de 12 años o más

Emtricitabina: además de las reacciones adversas informadas en los adultos, se observaron anemia e hiperpigmentación en el 7% y en el 32%, respectivamente, de los sujetos pediátricos (3 meses a menos de 18 años de edad) que recibieron tratamiento con FTC en el mayor de dos estudios pediátricos abiertos no controlados (n = 116).

Tenofovir Disoproxil Fumarato: en un estudio clínico pediátrico realizado en sujetos de 12 a menos de 18 años de edad, las reacciones adversas observadas en los sujetos pediátricos que recibieron tratamiento con TDF fueron coherentes con las observadas en los estudios clínicos de TDF en adultos.



En el Estudio 321 (12 a menos de 18 años de edad), la tasa media de ganancia de DMO en la Semana 48 fue menor en el grupo de tratamiento con TDF comparado con el de placebo. Seis sujetos tratados con TDF y un sujeto tratado con placebo tenían pérdida de la DMO en la columna lumbar significativa (mayor que 4%) en la Semana 48. Los cambios con respecto a los resultados Z de DMO iniciales fueron -0.341 para la columna lumbar y -0.458 para el cuerpo total en los 28 sujetos que fueron tratados con TDF durante 96 semanas.

En ambos estudios, no pareció ser afectado el crecimiento esquelético (altura).

Experiencia posterior a la comercialización

Durante el uso de TDF posterior a la aprobación, se identificaron las siguientes reacciones adversas. Durante el uso de FTC posterior a la aprobación, no se identificaron otras reacciones adversas. Debido a que las reacciones posteriores a la comercialización son informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar su frecuencia de manera confiable ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos del sistema inmune

Reacción alérgica, incluido angioedema

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Acidosis láctica, hipocalcemia, hipofosfatemia

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Disnea

Trastornos digestivos

Pancreatitis, aumento de la amilasa, dolor abdominal

Trastornos hepatobiliares

Esteatosis hepática, hepatitis, aumento de las enzimas hepáticas (por lo general, AST, ALT, gamma GT)

Trastornos en la piel y el tejido subcutáneo

Erupción cutánea

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Rabdomiólisis, osteomalacia (manifestada como dolor óseo y que puede contribuir a fracturas), debilidad muscular, miopatía

Trastornos renales y urinarios

Insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, necrosis tubular aguda, síndrome de Fanconi, tubulopatía renal proximal, nefritis intersticial (incluidos casos agudos), diabetes insípida nefrogénica, disfunción renal, aumento de la creatinina, proteinuria, poliuria

Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración

Astenia

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las siguientes reacciones adversas, que se enumeran debajo de los encabezados de los sistemas corporales anteriores, pueden ocurrir como consecuencia de una tubulopatía proximal renal: rabdomiólisis, osteomalacia, hipocalcemia, debilidad muscular, miopatía, hipofosfatemia.

Nuevas interacciones:

Fármacos que afectan la función renal

La FTC y el tenofovir se excretan principalmente por los riñones mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa. No se observaron interacciones medicamentosas debido a la competencia por la excreción renal. Sin embargo, la coadministración de Truvada con fármacos que se eliminan por secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones de FTC, tenofovir y/o el fármaco coadministrado. Algunos ejemplos incluyen, entre otros, aciclovir, adefovir dipivoxil, cidofovir, ganciclovir, valaciclovir, valganciclovir, aminoglucósidos (p. ej., gentamicina), y dosis altas de AINE o múltiples AINE. Los fármacos que disminuyen la función renal también pueden aumentar las concentraciones de FTC y/o tenofovir.

Interacciones establecidas y significativas

La Tabla 4 presenta una lista de las interacciones farmacológicas establecidas o clínicamente significativas. Las interacciones farmacológicas descritas se basan en estudios realizados con Truvada, los componentes de Truvada (FTC y TDF) como agentes individuales y/o en combinación, o son interacciones farmacológicas predichas que pueden ocurrir con Truvada.

Tabla 4 Interacciones farmacológicas establecidas y significativas^a: Se puede recomendar una alteración en la dosis o el régimen en base a los ensayos de interacciones farmacológicas

Fármaco concomitante Nombre del fármaco	Clase:	Efecto sobre la concentración	Comentario clínico
NRTI: didanosina ^c		↑ didanosina	Los pacientes que reciben TRUVADA y didanosina deberían ser monitoreados cercanamente con respecto a reacciones adversas asociadas con didanosina. Suspender didanosina en pacientes que desarrollan reacciones adversas asociadas con didanosina. Altas concentraciones de didanosina podrían potenciar las reacciones adversas asociadas con didanosina, incluyendo pancreatitis, y neuropatía. Se observó

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		<p>supresión del recuento de células CD4+ en pacientes que recibían TDF con didanosina 400 mg por día.</p> <p>En pacientes con un peso superior a 60 kg, se debe reducir la dosis de didanosina a 250 mg cuando se administra junto con TRUVADA. No se dispone de información para recomendar un ajuste de la dosis de didanosina para pacientes adultos o pediátricos con un peso inferior a 60 kg. Cuando se administran simultáneamente, TRUVADA y Videx EC se pueden tomar en ayunas o con una comida ligera (menos de 400 kcal, 20% de grasas).</p>
<p>Inhibidores de la proteasa del VIH-1: atazanavir^c</p> <p>lopinavir/ritonavir^c atazanavir/ritonavir^c darunavir/ritonavir^c</p>	<p>↓ atazanavir</p> <p>↑ tenofovir</p>	<p>Cuando se administra junto con TRUVADA, se recomienda administrar atazanavir 300 mg con ritonavir 100 mg.</p> <p>Monitorear a los pacientes que reciben TRUVADA concomitantemente con lopinavir/ritonavir, atazanavir potenciado con ritonavir, o darunavir potenciado con ritonavir con respecto a reacciones adversas asociadas con TDF. Suspender TRUVADA en pacientes que desarrollan reacciones adversas asociadas con TDF.</p>
<p>Agentes antivirales para la hepatitis C: sofosbuvir/velpatasvir^c sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir^c</p> <p>ledipasvir/sofosbuvir^c</p>	<p>↑ tenofovir</p>	<p>Monitorear a los pacientes que reciben TRUVADA concomitantemente con sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir con respecto a reacciones adversas asociadas con TDF.</p> <p>Monitorear a los pacientes que reciben TRUVADA concomitantemente con ledipasvir/sofosbuvir sin una combinación de inhibidor de la proteasa del VIH-1/ritonavir o un inhibidor de la proteasa del VIH-1/cobicistat con respecto a reacciones adversas asociadas con TDF. En pacientes que reciben TRUVADA concomitantemente con ledipasvir/sofosbuvir y una combinación de un inhibidor de la proteasa del VIH-1/ritonavir o un</p>

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inhibidor de la proteasa del VIH-1 / cobicistat considerar una terapia alternativa para el VHC o antirretroviral, ya que no se ha establecido la seguridad de concentraciones mayores de tenofovir en este esquema. Si es necesaria una administración concomitante, monitorer con respecto a reacciones adversas asociadas con TDF.

- a. Esta tabla no es exhaustiva.
- b. ↑=Aumento, ↓=Disminución
- c. Indica que se ha realizado un estudio de interacciones farmacológicas

Adicionalmente, la Sala aprueba el inserto y la información para prescribir versión CO-MAY19-US-MAY18

3.4.2. ACETAMINOFEN 325 mg + FOSFATO DE CODEINA 30 mg

Expediente : 19999945
Radicado : 20181250068 / 20191016184
Fecha : 30/01/2019

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar lo siguiente:

En Resolución No. 2009005799 de 3 de Marzo de 2009, el INVIMA concedió Registro Sanitario para el producto en mención, este fue incluido en la norma farmacológica No. 19.3.0.0.N10; 19.4.0.0.N70, forma farmacéutica: Cápsula blanda

Al revisar las Normas Farmacológicas actualizadas Diciembre de 2018, se encontró que este producto se encuentra incluido en la norma farmacológica No.19.3.0.0.N30 como tableta, por lo cual se solicita la inclusión en normas para el producto, en la forma farmacéutica cápsula blanda.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora realiza actualización en Norma Farmacológica de acuerdo con la resolución 2009005799 del 3 de Marzo de 2009, para el producto de la referencia. Se incluye en Norma Farmacológica 19.3.0.0.N30, para producto, forma farmacéutica y concentraciones como sigue:

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	CONCENTRACION
ACETAMINOFEN + FOSFATO DE CODEINA	Cápsula blanda	325 mg + 30 mg

3.4.3. CEFTIBUTENO CAPSULAS 200 mg CEFTIBUTENO CAPSULAS 400 mg

Expediente : 43471 / 43470
Radicado : 20191122531
Interesado : Solireg

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora emitir concepto respecto a lo siguiente:

1. ¿Con el soporte del Acta No. 08 de 1993 y los expedientes 43470 y 43471 del producto Cepexin® (Ceftibuteno) en cápsulas de 200 y 400 mg pueden hacer la inclusión en Normas Farmacológicas de las cápsulas de Ceftibuteno dihidrato equivalente a Ceftibuteno base 200 y 400 mg?
2. ¿Dado que el proceso de inclusión en Normas Farmacológicas puede tardar más de 3 meses, podrían emitirnos una autorización a fin de poder radicar y dar inicio a la solicitud de Registro Sanitario de las cápsulas de Ceftibuteno 400 mg?

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora realiza actualización en Norma Farmacológica de acuerdo con lo conceptuado en Acta No. 08 de 1993, numeral 3.6.1., para el producto de la referencia. Se incluye en Norma Farmacológica 4.1.1.1.N10, para producto, forma farmacéutica y concentraciones como sigue:

CEFTIBUTENO	CAPSULAS	200 mg
CEFTIBUTENO	CAPSULAS	400 mg

3.4.4. MICARDIS®AMLO

Expediente : 20017107
Radicado : 20191163086
Fecha : 23/08/2019
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición:

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Cada tableta contiene 80 mg de Telmisartán + 5 mg de Amlodipino
- Cada tableta contiene 80 mg de Telmisartán + 10 mg de Amlodipino

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 18 de 2019, numeral 3.1.9.2., mediante el cual se aprobó Posología, Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones, Interacciones y Reacciones Adversas, con el fin de aclarar las siguientes secciones:

- Nueva Posología (incluyendo modo de administración)
- Nuevas Contraindicaciones
- Nuevas Interacciones

Lo anterior es debido, a que en cada sección señalada se omitió información presentada para su evaluación y la cual fue aprobada en el Inserto Versión 2019ENE29_V07 e IPP v07.

CONCEPTO: Revisada la información allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora corrige el concepto emitido mediante Acta No. 18 de 2019, numeral 3.1.9.2, en el sentido de especificar que la información aprobada para el producto de la referencia, no es la que aparece en el Acta mencionada, sino la siguiente:

Nueva Posología:

Adultos

MICARDIS® AMLO se debe tomar una vez por día.

Tratamiento de reemplazo

El paciente que recibe telmisartán y amlodipina en comprimidos por separado puede recibir MICARDIS® AMLO con las mismas dosis en un comprimido una vez por día por ser más conveniente o para mejorar el cumplimiento terapéutico.

Tratamiento adicional

MICARDIS® AMLO está indicado para el paciente cuya presión arterial no está suficientemente controlada con monoterapia de telmisartán o amlodipina.

El paciente tratado con 10 mg de amlodipina que tiene reacciones adversas limitantes de la dosis, tales como edema, puede cambiar por MICARDIS® AMLO 40/5 mg una vez por día para reducir la dosis de amlodipina sin reducir la respuesta antihipertensiva en general esperada.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento inicial

El paciente puede iniciar el tratamiento con MICARDIS® AMLO cuando no hay probabilidad de controlar la presión arterial con un solo fármaco. La dosis inicial habitual es 40/5 mg una vez por día. El paciente que necesita mayor disminución de la presión arterial puede empezar el tratamiento con MICARDIS® AMLO 80/5 mg una vez por día.

Si es necesario disminuir aún más la presión arterial luego de 2 semanas de tratamiento, la dosis se puede aumentar hasta un máximo de 80/10 mg una vez por día.

MICARDIS® AMLO se puede administrar con otros agentes antihipertensivos.
Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No es necesario modificar la dosis para el paciente con insuficiencia renal, incluso el que se encuentra en diálisis. La amlodipina y el telmisartán no son dializables.

Insuficiencia hepática

En el paciente con insuficiencia hepática leve a moderada, MICARDIS® AMLO se debe administrar con precaución. La posología del telmisartán no debe exceder los 40 mg una vez por día.

Pacientes ancianos

No es necesario modificar la dosis.

En el paciente anciano, se recomiendan pautas posológicas normales de amlodipina, sin embargo, se aconseja precaución cuando se aumenta la dosis.

Población pediátrica

No se ha determinado la seguridad y la eficacia de MICARDIS® AMLO para menores de 18 años, por lo que no se recomienda administrarlo en esta población.

Modo de administración:

Comprimido para administración oral

MICARDIS® AMLO puede tomarse con la comida o lejos de ella.



Nuevas Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes
- Hipersensibilidad a los derivados de la dihidropiridina
- Segundo y tercer trimestre de embarazo
- Lactancia
- Obstrucción biliar
- Insuficiencia hepática grave
- Hipotensión arterial grave
- Shock (incluido el shock cardiógeno)
- Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (por ej. estenosis aórtica de grado severo)
- Insuficiencia cardíaca con inestabilidad hemodinámica después de un infarto agudo de miocardio
- El uso concomitante de MICARDIS® AMLO con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (Índice de filtrado glomerular <60 ml/min/1,73 m²)

El producto está contraindicado en los casos de afecciones hereditarias raras que pueden presentar incompatibilidad con uno o más excipientes del compuesto.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Embarazo

Los antagonistas del receptor de angiotensina II no se deben administrar como tratamiento inicial durante el embarazo.

A menos que el tratamiento continuo con antagonistas del receptor de angiotensina II se considere esencial, la paciente que prevé quedar embarazada debe 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 angiotensina II y, de ser necesario, empezar un tratamiento alternativo.

Insuficiencia hepática

El telmisartán se elimina en su mayor parte en la bilis. Es previsible que los pacientes con obstrucciones biliares o insuficiencia hepática tengan una depuración reducida.



La vida media de la amlodipina se prolonga y los valores del ABC son más elevados en el paciente con una patología hepática; no se han establecido las dosis recomendadas. Por consiguiente, el tratamiento con amlodipina debe iniciarse con la menor dosis del rango de dosificación y se debe administrar con precaución, tanto en el tratamiento inicial como al aumentar la dosis.

Por lo tanto, MICARDIS® AMLO se debe administrar con precaución en esta población.

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

Se recomienda el monitoreo periódico del potasio y de los niveles séricos de la creatinina cuando se administra MICARDIS® AMLO en pacientes con insuficiencia renal. No se han hecho estudios clínicos con MICARDIS® AMLO en pacientes con trasplante reciente de riñón.

La amlodipina y el telmisartán no son dializables.

Hipovolemia 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® AMLO.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona

Se han descrito cambios en la función renal (incluida 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. MICARDIS® AMLO se puede administrar con otros agentes antihipertensivos, pero el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo, por agregado de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o aliskiren, el inhibidor de renina directo, a un antagonista del receptor de angiotensina II) no se recomienda y se debe limitar a cada caso, con monitoreo estrecho de la función renal.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

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, hiperazoemia, 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 telmisartán.

Estenosis aórtica y de válvula mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva

En estos casos, y de la misma manera en que actúan otros vasodilatadores, se indica especial precaución con el paciente que presenta estos trastornos.

Angina de pecho inestable, infarto agudo de miocardio

No existen datos que respalden la administración de MICARDIS® AMLO en los casos de angina de pecho inestable y en el transcurso de un infarto de miocardio o dentro del mes de haber tenido infarto de miocardio.

Pacientes con insuficiencia cardíaca

En un estudio de amlodipina, a largo plazo, comparativo con placebo, en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (clases III y IV de la NYHA), la incidencia de edema pulmonar informada fue superior en el grupo tratado con amlodipina que en el grupo placebo. Por lo tanto, los pacientes con insuficiencia cardíaca se deben tratar con precaución.



Los bloqueadores de los canales de calcio, incluida la amlodipina, deben usarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y mortalidad.

Hiperkalemia

Durante el tratamiento con medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona, podría presentarse hiperkalemia, especialmente en presencia de alteración de la función renal o insuficiencia cardíaca. Se recomienda controlar el nivel sérico de potasio en los pacientes de riesgo.

Tomando en cuenta la experiencia con fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina, con la administración concomitante 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 (heparina, etc.), puede presentarse un aumento del nivel sérico de potasio. Por esta razón, la coadministración de estos fármacos con telmisartán debe hacerse con prudencia.

Diabetes mellitus

En el paciente diabético con enfermedad coronaria (EC), es decir, paciente con alto riesgo cardiovascular, el riesgo de infarto de miocardio fatal y muerte cardiovascular súbita puede aumentar con el tratamiento con agentes hipotensivos, como los bloqueadores del receptor de angiotensina (ARB) o los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). En el paciente con diabetes mellitus, la EC puede ser asintomática y, por ende, 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 EC en forma correcta antes de empezar el tratamiento con MICARDIS® AMLO.

Pacientes ancianos

En estos pacientes, se recomienda precaución cuando se aumenta la dosis.

Otros

MICARDIS® AMLO fue eficaz en el tratamiento de pacientes de raza negra (por lo general, una población con baja concentración de renina).

Como ocurre con cualquier agente antihipertensivo, la disminución excesiva de la presión arterial en el paciente con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica podría provocar infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Uso en poblaciones específicas

Fertilidad, embarazo y lactancia

Los efectos de MICARDIS® AMLO durante el embarazo y la lactancia no se conocen. A continuación, se describen los efectos de cada uno de los componentes.

Embarazo

Telmisartán:

No se recomienda el uso de antagonistas de los receptores de 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 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 angiotensina II están contraindicados en el segundo y el tercer trimestre de embarazo.

Los estudios preclínicos con telmisartán no indicaron efecto teratogénico, pero demostraron efectos fetotóxicos.

Está demostrado que la exposición a los antagonistas de los receptores de angiotensina II durante el segundo y el tercer trimestre de embarazo provoca fetotoxicidad en humanos (disminución de la función renal, oligoamnios, 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 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 angiotensina II a partir del segundo trimestre de 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 angiotensina II, se debe controlar la hipotensión periódicamente.

Amlodipina:

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha establecido la seguridad de la amlodipina en el embarazo humano. En estudios realizados con animales, se observó toxicidad reproductiva en dosis altas.

Lactancia

MICARDIS® AMLO está contraindicado durante la lactancia dado que no hay información sobre la excreción de telmisartán en la leche materna humana. Los estudios preclínicos han demostrado que telmisartán se excreta en la leche materna.

La amlodipina se excreta en la leche materna. La proporción de la dosis materna recibida por el lactante se ha calculado con un rango intercuartílico del 3 a 7 %, con un máximo del 15 %.

Se desconoce el efecto de la amlodipina sobre los lactantes. Debido a las posibles reacciones adversas en lactantes, se debe optar entre interrumpir la lactancia o el tratamiento, tomando en cuenta la importancia del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No hay datos disponibles de estudios clínicos controlados con la combinación a dosis fija o con los componentes como monoterapia.

No se han realizado estudios de toxicidad reproductiva con la combinación de telmisartán y amlodipina.

En estudios preclínicos no se observaron efectos de telmisartán en la fertilidad de machos y hembras.

En algunos pacientes tratados con bloqueadores de los canales de calcio, se han informado cambios bioquímicos reversibles en las cabezas de los espermatozoides.

Los datos clínicos son insuficientes en relación con el efecto potencial de la amlodipina sobre la fertilidad. En un estudio realizado con ratas, se observaron efectos adversos sobre la fertilidad de machos.

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 advertir a los pacientes que el tratamiento puede causar efectos no deseados, como síncope, somnolencia, mareo y vértigo. Por lo tanto, se debe recomendar tomar precauciones al conducir vehículos o manejar maquinaria.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si el paciente presenta estos efectos adversos, debe evitar realizar esas tareas potencialmente peligrosas.

Nuevas Interacciones:

No se observaron interacciones entre los dos componentes de esta combinación a dosis fija en los estudios clínicos.

Interacciones con la combinación

No se han realizado estudios sobre la interacción medicamentosa entre MICARDIS® AMLO y otras especialidades farmacéuticas.

Otros agentes antihipertensivos

El efecto reductor de la presión arterial que tiene MICARDIS® AMLO puede verse aumentado por la administración concomitante de otros medicamentos antihipertensivos.

Agentes con potencial reductor de la presión arterial

Según sus propiedades farmacológicas, es previsible que baclofen y amifostina potencien los efectos hipotensores de todos los antihipertensivos, MICARDIS® AMLO incluido. Además, la hipotensión ortostática se puede agravar por el consumo de alcohol, barbitúricos, narcóticos o antidepresivos.

Corticoesteroides

Disminuyen el efecto antihipertensivo.

Interacciones con telmisartán

El telmisartán puede aumentar el efecto hipotensor de otros agentes antihipertensivos.

La coadministración de telmisartán no produjo interacciones clínicamente significativas con digoxina, warfarina, hidroclorotiazida, glibenclamida, ibuprofeno, paracetamol, simvastatina y amlodipina. En el caso de la digoxina, se observó un aumento del 20 % en el nivel plasmático valle (39 % en un caso) promedio, por lo cual se recomienda monitorear los niveles plasmáticos de digoxina.

En un estudio, la coadministración de telmisartán y ramipril llevaron al aumento de hasta 2,5 veces en el AUC₀₋₂₄ y C_{máx} del ramipril y ramiprilato. La relevancia clínica de esta observación es aún desconocida.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha informado aumento reversible de la concentración sérica de litio y de la toxicidad en casos de administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

También se han informado casos similares con la administración concomitante con antagonistas de los receptores de angiotensina II, telmisartán incluido. Por lo tanto, se recomienda monitorear el nivel sérico del litio cuando se administra en forma concomitante.

El tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINES), entre ellos, el ASA en dosis antiinflamatoria, los inhibidores de la COX-2 y los AINES no selectivos, puede causar insuficiencia renal aguda en pacientes deshidratados. Los compuestos que actúan en el sistema renina-angiotensina, como el telmisartán, pueden tener efectos sinérgicos. El paciente que recibe AINES y telmisartán debe ser correctamente hidratado y se le debe monitorear la función renal al empezar el tratamiento combinado.

Se ha informado disminución del efecto antihipertensivo de agentes como el telmisartán durante el uso combinado con AINE por inhibición del efecto vasodilatador de las prostaglandinas.

Interacciones con amlodipina

El pomelo y el jugo de pomelo

La administración de MICARDIS® AMLO con pomelo o jugo de pomelo no es recomendable porque en algunos pacientes puede aumentar la biodisponibilidad y con ello, aumentar el efecto reductor de la presión arterial.

Inhibidores del CYP3A4

El uso concomitante de amlodipina con inhibidores potentes o moderados del CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como eritromicina o claritromicina, verapamilo o diltiazem) pueden causar un aumento significativo en la exposición de la amlodipina y, con ello, aumentar el riesgo de hipotensión. La traducción clínica de estas variaciones de la pk puede ser más pronunciada en ancianos. Por lo tanto, puede ser necesario el seguimiento clínico y ajuste de la dosis.

Inductores del CYP3A4

Tras la coadministración de inductores conocidos del CYP3A4, la concentración plasmática de amlodipina puede variar. Por lo tanto, se debe monitorear la presión arterial y considerar la regulación de la dosis tanto durante la administración

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



concomitante de medicación como después de ella, en particular con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina e hypericum perforatum [hierba de San Juan]).

Dantroleno (infusión)

En animales, se observó fibrilación ventricular letal y colapso cardiovascular en asociación con hipercalemia tras la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso. Debido al riesgo de hipercalemia, se recomienda evitar la coadministración de bloqueadores de los canales de calcio como amlodipina en pacientes propensos a la hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.

Tacrolimus

Existe el riesgo de que aumenten los niveles sanguíneos de tacrolimus cuando este se administra de forma conjunta con amlodipina, pero el mecanismo farmacocinético no se comprende en su totalidad. Para evitar la toxicidad del tacrolimus, la administración de amlodipina a un paciente tratado con tacrolimus requiere que se controlen los niveles sanguíneos de tacrolimus y que se ajuste la dosis de tacrolimus cuando corresponda.

Ciclosporina

No se han realizado estudios de interacción medicamentosa entre ciclosporina y amlodipina en voluntarios sanos ni en otras poblaciones, con excepción de pacientes sometidos a trasplante renal, donde se observaron aumentos variables de las concentraciones valle de ciclosporina (promedio 0 % - 40 %).

Deberá considerarse el seguimiento de los niveles de ciclosporina en pacientes sometidos a trasplante renal en tratamiento con amlodipina y deberá reducirse la dosis de ciclosporina cuando sea necesario.

Inhibidores del blanco de rapamicina en mamíferos (mTOR)

Los inhibidores del mTOR, tales como sirolimus, temsirolimus y everolimus, son sustratos del CYP3A. La amlodipina es un inhibidor débil del CYP3A. Con el uso concomitante de los inhibidores del mTOR, la amlodipina puede aumentar la exposición de tales inhibidores.

Simvastatina



La coadministración de dosis múltiples de 10 mg de amlodipina y simvastatina 80 mg aumentó la exposición a la simvastatina hasta el 77 % frente a la administración de simvastatina sola. Por lo tanto, se debe limitar la dosis de simvastatina a 20 mg por día en los casos de tratamiento con amlodipina.

Más información

En estudios de interacción clínica, la amlodipina no afectó la farmacocinética de la atorvastatina, digoxina o warfarina.

Nuevas Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Se evaluó la seguridad y tolerabilidad de MICARDIS® AMLO en 5 estudios clínicos comparativos de más de 3500 pacientes, de los cuales 2500 recibieron telmisartán combinado con amlodipina.

En los estudios clínicos, no se identificaron otras reacciones adversas con la combinación de telmisartán más amlodipina, en comparación con las reacciones adversas de cada uno de los componentes. En general, se observó edema periférico, reconocida reacción adversa de la amlodipina, dependiente de la dosis, con una incidencia menor en los pacientes que recibieron la combinación telmisartán/amlodipina que en los que recibieron amlodipina sola.

Las reacciones adversas informadas previamente respecto de uno de los componentes telmisartán o amlodipina también pueden ser reacciones adversas probables de MICARDIS® AMLO, aun cuando no hayan sido observadas en estudios clínicos o durante el período posventa. Por lo tanto, además de las reacciones adversas informadas durante el programa de desarrollo de MICARDIS® AMLO, todas las reacciones adversas informadas en pacientes que recibieron monoterapia de telmisartán o amlodipina se incluyeron en la lista de MICARDIS® AMLO.

Resumen tabulado de reacciones adversas

En la tabla siguiente, se presentan las reacciones adversas derivadas del uso de la combinación telmisartán/amlodipina o del uso de cada uno de los componentes (telmisartán o amlodipina) en los estudios clínicos, o conocidas por la experiencia posventa, clasificadas por sistema y órgano del MedDRA y por término preferente del MedDRA.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Terminología de la clasificación por sistema y órgano del MedDRA	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Sepsis (con desenlace fatal)²
	Infección de las vías respiratorias superiores²
	Infección del tracto urinario²
	Cistitis^{1,2}
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	Leucopenia³
	Trombocitopenia^{2,3}
	Anemia²
	Eosinofilia²
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica²
	Hipersensibilidad^{2,3}
Trastornos metabólicos y nutricionales	Hiperkalemia²
	Hipoglucemia (en pacientes diabéticos)²
	Hiperglucemia³
Trastornos psiquiátricos	Depresión^{1,2,3}
	Ansiedad^{1,2,3}
	Estado confusional³
	Insomnio^{1,2,3}
	Estado de ánimo alterado³
Trastornos del sistema nervioso	Síncope (desmayo)^{1,2,3}
	Somnolencia^{1,3}
	Mareo^{1,3}
	Trastorno extrapiramidal³
	Hipertonía³
	Migraña¹

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Dolor de cabeza^{1,3}
	Neuropatía periférica^{1,3}
	Parestesia^{1,3}
	Hipoestesia^{1,3}
	Disgeusia^{1,3}
	Temblor^{1,3}
Trastornos oculares	Alteración visual^{2,3}
	Diplopía³
Trastornos del oído y el laberinto	Vértigo^{1,2}
	Tinnitus³
Trastornos cardíacos	Infarto de miocardio³
	Taquicardia ventricular³
	Arritmia³
	Fibrilación auricular³
	Bradicardia^{1,2,3}
	Taquicardia²
	Palpitaciones^{1,3}
Trastornos vasculares	Hipotensión^{1,2,3}
	Hipotensión ortostática^{1,2}
	Rubefacción^{1,3}
	Vasculitis³
Trastornos respiratorios, de tórax y mediastino	Disnea^{2,3}
	Tos^{1,3}
	Rinitis³
Trastornos gastrointestinales	Pancreatitis³
	Gastritis³
	Dolor abdominal^{1,2,3}
	Diarrea^{1,2,3}

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Vómitos ^{1,2,3}
	Hipertrofia gingival ^{1,3}
	Dispepsia ^{1,2,3}
	Estreñimiento ³
	Náusea ^{1,3}
	Sequedad de boca ^{1,2,3}
	Flatulencia ²
	Malestar abdominal ²
	Cambio de hábitos intestinales ³
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis ³
	Ictericia ³
	Alteración de la función hepática / trastornos hepáticos ² La mayoría de los casos de alteración de la función hepática / trastornos hepáticos causados por telmisartán conocidos por la experiencia posventa se presentaron en Japón, donde estas reacciones adversas son más probables.
	Aumento de las enzimas hepáticas (mayormente compatible con colestasis) ³
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Necrólisis epidérmica tóxica ³
	Síndrome de Stevens-Johnson ³
	Angioedema (con desenlace fatal) ^{2,3}
	Eritema multiforme ³
	Dermatitis exfoliante ³
	Erupción provocada por fármacos ²
	Erupción epidérmica tóxica ²
	Fotosensibilidad ³
	Urticaria ^{2,3}

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Eccema^{1,2}
	Eritema^{1,2}
	Exantema^{1,2,3}
	Prurito^{1,2,3}
	Alopecia³
	Púrpura³
	Decoloración cutánea³
	Hiperhidrosis^{2,3}
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia^{1,2,3}
	Dolor de espalda^{1,2,3}
	Dolor en las extremidades (dolor de piernas)^{1,2}
	Dolor de tendones (síntomas similares a la tendinitis)²
	Inflamación articular³
	Espasmos musculares (calambres en las piernas)^{1,2,3}
	Mialgia^{1,2,3}
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal (incluida la lesión renal aguda)²
	Nocturia^{1,3}
	Trastorno de la micción³
	Polaquiuria³
Trastornos del sistema reproductor y mamarios	Disfunción eréctil^{1,3}
	Ginecomastia³
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor torácico^{1,2,3}
	Dolores³
	Edema^{1,3}
	Edema periférico¹
	Astenia (debilidad)^{1,2,3}

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Fatiga^{1,3}
	Malestar^{1,3}
	Enfermedad similar a la gripe²
Laboratorio	Aumento de las enzimas hepáticas^{1,2}
	Aumento de creatinina en sangre²
	Aumento de creatina fosfoquinasa en sangre²
	Disminución de hemoglobina²
	Aumento del ácido úrico en sangre^{1,2}
	Aumento de peso³
	Pérdida de peso³

(1) Reacciones adversas de la CDF telmisartán + amlodipina

(2) Reacciones adversas de telmisartán como monoterapia

(3) Reacciones adversas de amlodipina como monoterapia

3.4.5. RAGILEG 0.5 mg

Expediente : 20152987
 Radicado : 20181219803 / 20191048562 / 20191020180
 Fecha : 15/03/2019
 Interesado : Euroderma LTDA

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, aclarar si el concepto emitido en Acta 16 de 2019 numeral 3.1.7.40, aplica para los dos productos del trámite RAGILEG 0,5 mg Y RAGILEG 1 mg, puesto que en el concepto de dicha acta solo hubo pronunciamiento de RAGILEG 1 mg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica que el concepto del Acta No. 16 de 2019 numeral 3.1.7.40 aplica para las dos concentraciones por las razones expuestas para cada una de las mismas

3.4.6. DOLEX AVANZADO

Expediente : 20135848
 Radicado : 2017156379 / 20181095946 / 20181269300 / 20191088167
 Fecha : 13/05/2019
 Interesado : Glaxosmithkline Consumer Healthcare Colombia S.A.S.

Solicitud: el interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, aclarar el concepto emitido en Acta No. 08 de 2019 numeral 3.1.5.7, ya que se

Acta No. 24 de 2019 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tienen dos conceptos diferentes en términos de posología, tal como se muestra a continuación:

Acta No. 23 de 2018 SEM numeral 3.1.5.6	Acta No. 08 de 2019 numeral 3.1.5.7
<p>Dosificación y Grupo etario:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se administra por vía oral únicamente. - No exceder la dosis recomendada. - Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia en el periodo más corto de tratamiento. - Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas <p>Adultos (incluyendo personas de la tercera edad) y niños de 12 años en adelante <u>que pesen más de 35 kg</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 tableta (500 mg) de acetaminofén, cada 4-6 horas, según sea requerido. <p>La dosis máxima diaria es de 6 tabletas (3000 mg).</p>	<p>Dosificación y Grupo etario:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se administra por vía oral únicamente. - No exceder la dosis recomendada. - Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia en el periodo más corto de tratamiento. - Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas <p>Adultos (incluyendo personas de la tercera edad) y niños de 12 años en adelante:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 tableta (500 mg) de acetaminofén, cada 4-6 horas, según sea requerido. - La dosis máxima diaria es de 6 tabletas (3000 mg)

Sobre el trámite con radicado 2017156379 cursa recurso de reposición interpuesto mediante radicado 20181269300 que aún no esta resuelto y sobre el cual se infiere que la Sala Especializada acepta los soportes presentados como respuesta a Auto, con radicado 20181095946 en el sentido de no incluir la frase referente al limite de peso inferiores para el grupo etario en el rango posologico “que pesen mas de 35 kg”.

En tal sentido, se solicita a la Sala Especializada de Medicamentos que ratifique la posología correspondiente al Acta No. 08 de 2019 numeral 3.1.5.7.

Ahora bien, en el mismo concepto, la Sala Especializada también indica:

2. Respecto a la frase “dolex avanzado es una fórmula que potencia la liberación y absorción de acetaminofén porque se desintegra/se disuelve más rápido; se absorbe a una mayor tasa y tiene una mayor biodisponibilidad* en comparación con las tabletas estándar de acetaminofén. * en los 20-50 min posterior a la administración”, la Sala considera que esta afirmación puede inducir equívocos en su interpretación por cuanto el estudio no aporta una evidencia clínica que demuestre la diferencia entre el producto de la referencia y los productos de liberación convencional.



Dado lo anterior, la Sala ratifica la negación de la información para prescribir e información para el consumidor.

En este punto, nos permitimos informar lo siguiente: Mediante Acta 04 de 2018 numeral 3.1.5.3 y Auto 2018004727 del 10 de Abril de 2018, nos fue requerido: *retirar afirmaciones imprecisas tales como “Dolex Avanzado es una fórmula eficiente” y “se absorbe mejor y tiene una mejor biodisponibilidad”.*

En respuesta a Auto radicada con No. 20181095946 del 16 de Mayo de 2018, se dio respuesta al Auto anterior en el cual se ajustó la frase de tal manera que fuera lo mas clara posible, siempre sustentada por argumentación y soportes científicos.

Mediante Acta No. 23 de 2018 SEM numeral 3.1.5.6 y Resolución No. 2018040302 del 18 de Septiembre de 2018, se informa “: ***Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 04 de 2018 SEM, numeral 3.1.5.3., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información: (...)***

La información para Prescribir y la información para el Consumidor se niegan puesto que no se ajustan al presente concepto”

De lo anterior entendimos como compañía en su momento, que la argumentación y los soportes científicos presentados para soportar esta información fueron suficientes y por lo tanto aceptados por la Comisión. Siendo transparentes manifestamos en el recurso de reposición que desconocimos algún pronunciamiento de carácter público de las razones por las cuales se originó la negación de la Información para Prescribir Versión 01 (octubre 2017) GDS 7.0 e información para el Consumidor Versión 01 (octubre 2017) GDS 7.0 ya que ni se aclara, niega o refuta desde la evidencia científica, la información aportada en respuesta al auto No. 2018004727 y por lo tanto declaramos que asumimos que la negación se debía a la inclusión del texto *que piensen mas de 35 kg.*

Es así que, teniendo en cuenta que el Foco es el paciente y el respeto por las personas, además de la transparencia y la integridad son valores corporativos de la Compañía, acogemos lo conceptualizado en el Acta No. 08 de 2019 numeral 3.1.5.7, en el sentido de eliminar esta mención dentro de la Información para Prescribir

Por lo anterior solicitamos ratificación del concepto emitido en Acta No. 08 de 2019 numeral 3.1.5.7, respecto a la dosificación y aprobación de la Información para Prescribir Versión 04 (mayo 2019) GDS 7.0 e Información para el Consumidor Versión 04 (mayo 2019) GDS 7.0 los cuales han sido ajustados de acuerdo a este concepto.

Acta No. 24 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.

**3.4.7. BACILLUS CALMETTE GUERIN
SII ONCO BCG**

Radicado : 20191026582 / 20191135686
Fecha : 17/07/2019
Interesado : Silcov S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la comisión Revisora dar respuesta a los siguientes puntos:

- Dar respuesta al derecho de petición con radicado No. 20191026582 del 14 de Febrero de 2019, por cuanto que, si bien en Acta 08 de 2019 SEM numeral 3.1.12.2 la Comisión Revisora de la Sala Especializada de Medicamentos se refirió al producto “BACILLUS CALMETTE GUERIN”, el contenido del concepto no puede ser tomado como una respuesta a la pretensión expuesta en el documento radicado, dado que a la fecha no se ha dado respuesta bajo los parámetros jurisprudenciales

El interesado adiciona a la pretensión principal del documento con radicado No. 20191026582, lo siguiente:

- Corregir el Acta 01 de 2019 por demostrarse suficientemente que el medicamento SII ONCO BCG no se encontraba en ese momento en desabastecimiento
- Que en consecuencia, el Acta 08 de 2019 a su vez sea corregida, por cuanto que es soporte del Acta 01 de 2019, como también se evidenció que por ser violatoria al orden constitucional del debido proceso, como el indebido proceso administrativo de investigación y sustentación a no tomarse en cuenta que a la fecha de su expedición, el titular del registro sanitario del medicamento SII ONCO BCG, contaba con suficiente medicamento para satisfacer el mercado nacional y no como fue manifestado en aras de la discusión, que el riesgo de desabastecimiento no había sido solucionado.

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.

3.4.8. TRAMADOL

Radicado : 20191084002
Fecha : 07/05/2019

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interesado : Grünenthal Colombiana S.A

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 26 de 2018, numeral 3.4.1, respecto a que propone que las contraindicaciones, precauciones y advertencias queden de la siguiente manera:

1. Tramadol en diferentes formas farmacéuticas

Productos Grünenthal: Tramal inyectable® 50mg, Tramal inyectable® 100mg, Tramal® gotas, Tramal® inyectable, Tramal® Long 50mg, Tramal® Long 100mg, Adolonta® 100mg, Adolonta® 150mg, Adolonta® 200mg

PROPUESTA DE CONTRAINDICACIONES

Tramal® está contraindicado:

- en la hipersensibilidad a la sustancia activa o cualquiera de sus excipientes enumerados en la sección 6. 1,
- en la intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros medicamentos psicotrópicos,
- en pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la MAO o que los han recibido en el transcurso de las últimas dos semanas (consulte la sección 4.5.),
- en pacientes con epilepsia que no esté controlada adecuadamente con tratamiento,
- para el uso como tratamiento del retiro de narcóticos.

PROPUESTA DE PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

El uso terapéutico concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos, tales como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), inhibidores de la MAO (consulte la sección 4.3), los antidepresivos tricíclicos, triptanos (agonista de los receptores serotoninérgicos usado como analgésico para la migraña) y mirtazapina pueden causar toxicidad por serotonina. El síndrome serotoninérgico es probable cuando se observa una de las siguientes condiciones:

- **Clonus espontáneo**
- **Clonus inducible u ocular acompañado por agitación o diaforesis,**
- **Temblor e hiperreflexia**
- **Hipertonía y temperatura corporal >38°C y clonus inducible u ocular.**

La retirada de los medicamentos serotoninérgicos produce habitualmente una rápida mejora. El tratamiento dependerá de la naturaleza y gravedad de los síntomas.

El uso de opioides puede causar insuficiencia suprarrenal

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El uso crónico de opioides puede producir disminución de la libido, impotencia o infertilidad

Tramadol puede administrarse únicamente bajo precauciones especiales, a pacientes dependientes de los opioides, con traumatismo craneal, shock, perturbación del conocimiento de origen desconocido, trastornos en el centro respiratorio o de la función respiratoria o con hipertensión intracraneal.

En pacientes susceptibles a opiáceos, tramadol sólo debe ser administrado con precaución.

Se han comunicado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosificación recomendados. Este riesgo puede aumentar si se excede el límite superior de la dosis diaria recomendada (400 mg). Adicionalmente, tramadol puede incrementar el riesgo de que el paciente presente crisis epilépticas si está recibiendo otro medicamento que reduzca el umbral convulsivo (consulte la sección 4.5). Los pacientes epilépticos o aquellos susceptibles a las convulsiones sólo deben ser tratados con tramadol si los beneficios superan los riesgos. Tramadol tiene potencial de dependencia. 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 sustancias, tramadol sólo debería ser administrado durante períodos cortos y bajo estricto control médico.

Tramadol no es un sustituto apropiado en los pacientes dependientes de los opioides. A pesar de que es un agonista opioide, tramadol no suprime el síndrome de abstinencia de la morfina.

Tramal® tabletas de liberación prolongada de 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg

Las tabletas de liberación prolongada TRAMAL® contienen lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Tramal® gotas, gotas orales en solución de 100 mg/ml

Las gotas orales TRAMAL® contienen sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

2. Tramadol en combinación con diclofenaco

Productos Grünenthal: Adorlan® tabletas, Adorlan® forte

PROPUESTA DE CONTRAINDICACIONES

- en hipersensibilidad al tramadol, diclofenaco o cualquiera de los excipientes (véase la sección 6.1).
- en intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros medicamentos psicotrópicos.

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- en pacientes que toman inhibidores de la MAO o que los tomaron en los últimos 14 días (véase la sección 4.5).
- en pacientes con epilepsia que no está bien controlada con el tratamiento.
- en pacientes con antecedente de broncoespasmo, asma, rinitis o urticaria después de la administración de ácido acetilsalicílico u otro NSAID.
- en pacientes con úlcera péptica o hemorragia gástrica activa o recurrente (al menos dos episodios distintivos de ulceración o hemorragia comprobada).
- en pacientes con antecedente de hemorragia o perforación gastrointestinal en relación con un tratamiento anterior con NSAID.
- en pacientes con hemorragia vascular cerebral u otra hemorragia activa.
- en pacientes con insuficiencia hepática o renal grave.
- en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (véase la sección 4.4).
- durante el último trimestre de embarazo (véase la sección 4.6).
- cirugía de derivación arterial coronaria (bypass)

PROPUESTA DE PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Advertencias

- **El uso terapéutico concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos, tales como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), inhibidores de la MAO (consulte la sección 4.3), los antidepresivos tricíclicos, triptanos (agonista de los receptores serotoninérgicos usado como analgésico para la migraña) y mirtazapina pueden causar toxicidad por serotonina. El síndrome serotoninérgico es probable cuando se observa una de las siguientes condiciones:**

- **Clonus espontáneo**
- **Clonus inducible u ocular acompañado por agitación o diaforesis**
- **Temblor e hiperreflexia**
- **Hipertonía y temperatura corporal >38°C y clonus inducible u ocular.**
-

La suspensión de los fármacos serotoninérgicos casi siempre produce una mejoría rápida. El tratamiento depende del tipo y gravedad de los síntomas.

- **El uso de opioides pueden causar insuficiencia suprarrenal**
- **El uso crónico de opioides puede producir disminución de la libido, impotencia o infertilidad**
- Hay reportes de convulsiones en pacientes que reciben tramadol en los niveles de dosis recomendados. El riesgo se eleva cuando las dosis de clorhidrato de tramadol rebasan la dosis límite diaria recomendada. Además, el tramadol eleva el riesgo de convulsiones en pacientes que toman otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo (véase la



- sección 4.5). Los pacientes con epilepsia o susceptibles a convulsiones sólo deben recibir Adorlan® si la situación es imperiosa.
- El tramadol tiene potencial de dependencia. Con el uso prolongado puede desarrollarse tolerancia y dependencia psíquica y física. En pacientes con tendencia al abuso o dependencia de drogas, el tratamiento con Adorlan® sólo debe hacerse por periodos cortos bajo supervisión médica estricta.
 - Adorlan® no es adecuado como sustituto en pacientes dependientes de opioides. Aunque es un agonista opioide, el tramadol no puede suprimir los síntomas de abstinencia de la morfina.
 - Debe evitarse el uso concomitante de Adorlan® con NSAID, incluidos inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2.
 - Hay reportes de hemorragia, úlcera o perforación gastrointestinales, en algunos casos con resultado letal, con todos los NSAID, incluido el diclofenaco. Ocurrieron en cualquier momento durante el tratamiento, con o sin signos de advertencia o antecedente de eventos gastrointestinales graves.
 - El riesgo de hemorragia, ulceración o perforación gastrointestinal es más alto con las dosis ascendentes de Adorlan® en pacientes con antecedente de úlceras, sobre todo con complicaciones de hemorragia o perforación (véase la sección 4.3) y en pacientes ancianos. Estos pacientes deben iniciar con la dosis más baja disponible. En estas personas y las que requieren tratamiento concomitante con dosis bajas de ácido acetilsalicílico (ASA) u otros medicamentos que aumentan el riesgo gastrointestinal (véase la sección 4.5), debe considerarse el tratamiento combinado con fármacos protectores (p. ej., misoprostol o inhibidores de la bomba de protones) (véase más adelante y la sección 4.5).
 - Los pacientes con antecedente de toxicidad gastrointestinal, en particular en la vejez, deben informar cualquier síntoma abdominal inusual (en particular hemorragia gastrointestinal), sobre todo al inicio del tratamiento. Debe tenerse cuidado en pacientes que también reciben medicamentos que elevan el riesgo de úlceras o hemorragia; p. ej., corticoesteroides orales, anticoagulantes como warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores de la agregación plaquetaria, como ASA (véase la sección 4.5).
 - Si se producen hemorragia o úlceras gastrointestinales durante el uso con Adorlan®, el tratamiento debe terminarse.
 - Se requieren vigilancia y asesoría adecuadas para los pacientes con antecedente de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca congestiva leve a moderada, ya que hay reportes de retención de líquido y edema en relación con el uso de NSAID, incluido el diclofenaco.
 - Los estudios clínicos y los datos epidemiológicos sugieren que el uso de diclofenaco, sobre todo en dosis altas (150 mg al día) y por periodos prolongados, se relaciona con un aumento ligero en el riesgo de eventos tromboticos arteriales (p. ej., infarto miocárdico o accidente vascular cerebral).
 - Existen reportes raros de reacciones dermatológicas graves durante el tratamiento con NSAID, en algunos casos con resultado letal, incluida la dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis tóxica epidérmica (síndrome de Lyell) (véase la sección

Acta No. 24 de 2019 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 4.8). El riesgo de tales reacciones parece mayor al inicio del tratamiento, ya que la mayoría de estas reacciones ocurrió en el primer mes de tratamiento. Ante los primeros signos de exantema, lesiones mucosas u otros signos de una reacción de hipersensibilidad, Adorlan® debe suspenderse.
- Como con otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos, puede haber reacciones alérgicas, incluso reacciones anafilácticas/anafilactoides, sin exposición previa al fármaco. Ante los primeros signos de una reacción de hipersensibilidad después de administrar Adorlan®, el tratamiento debe terminarse. Médicos expertos deben tomar las medidas apropiadas.
 - El diclofenaco puede inhibir de manera transitoria la agregación plaquetaria. Por lo tanto, los pacientes con trastornos de la coagulación deben vigilarse con cuidado.
 - Como otros NSAID, el diclofenaco puede ocultar los síntomas de una infección por sus propiedades farmacodinámicas. Si durante el uso de Adorlan® recurren o se agravan signos de una infección, debe solicitarse al paciente que consulte a un médico de inmediato, el cual debe decidir si está indicado algún tratamiento antiinfeccioso/antibiótico.
 - La administración prolongada de analgésicos puede ocasionar cefalea, que no debe tratarse con un incremento en la dosis del medicamento.
 - En general, la ingestión habitual de analgésicos, sobre todo la combinación de varias sustancias analgésicas, puede causar daño renal permanente con riesgo de insuficiencia renal (nefropatía por analgésicos).
 - El uso concomitante de Adorlan® y alcohol puede intensificar los efectos colaterales de la sustancia, sobre todo los que afectan el tubo digestivo y el sistema nervioso central.

Precauciones

Para prevenir la sobredosis, no administrar al mismo tiempo medicamentos que contengan diclofenaco o tramadol. En adultos y personas jóvenes mayores de 16 años de edad, la dosis total de diclofenaco no debe rebasar los 200 mg/día, lo que con la combinación en dosis fija resulta en una dosis diaria máxima de tramadol de 200 mg/día.

- Adorlan® puede usarse sólo con mucha cautela en pacientes dependientes de opioides, con lesión cefálica, shock, con nivel de consciencia disminuido por causa desconocida, con trastornos del centro o la función respiratorios, aumento de presión intracraneal.
- En pacientes sensibles a los opiáceos, Adorlan® debe usarse sólo con cautela.
- Los efectos colaterales pueden reducirse con la administración de la dosis más baja durante el periodo más corto necesario para controlar los síntomas (véase la sección 4.2 y los riesgos gastrointestinales y cardiovasculares más adelante).
- En pacientes ancianos, la incidencia de eventos adversos durante el tratamiento con NSAID (como el diclofenaco sódico de Adorlan®) es más alta, en particular la hemorragia y perforación gastrointestinales, en algunos casos con resultado letal (véase la sección 4.2).

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- En pacientes con antecedente de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn) los NSAID sólo deben usarse con cuidado, ya que las condiciones del paciente pueden deteriorarse (véase la sección 4.8).
- Los pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica o cerebral sólo deben recibir diclofenaco después de una consideración cuidadosa. Deben hacerse consideraciones similares antes de iniciar el tratamiento prolongado en pacientes con factores de riesgo para eventos cardiovasculares (p. ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo).
- La vigilancia médica estrecha es obligada en pacientes con daño grave de la función hepática (véase la sección 4.3). Si las pruebas de función hepática anormales persisten o se agravan, si aparecen signos clínicos o síntomas consistentes con enfermedad hepática, o si ocurren otras manifestaciones (eosinofilia, exantema), Adorlan® debe suspenderse. La hepatitis puede ocurrir sin síntomas prodrómicos.
- Adorlan® sólo debe usarse después de la consideración cuidadosa del índice beneficio/riesgo en pacientes con:
 -
 - o trastornos congénitos en el metabolismo de la porfirina (p. ej., porfiria intermitente aguda);
 - o lupus eritematoso sistémico (SLE) y enfermedad mixta del tejido conectivo (véase la sección 4.8).
-
- Es necesaria una supervisión médica muy cuidadosa en caso de disfunción renal;
- trastornos de la función hepática;
- justo después de una cirugía mayor;
- pacientes con fiebre del heno, pólipos nasales o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ya que tienen mayor riesgo de reacciones alérgicas. Éstas pueden presentarse en forma de ataques de asma ("asma por analgésico"), edema angioneurótico o urticaria;
- También es necesario poner cuidado especial con pacientes alérgicos a otras sustancias, ya que tienen un riesgo elevado de reacciones alérgicas con la administración de Adorlan®.
- Durante la administración prolongada de Adorlan® deben verificarse la función renal y la biometría hemática a intervalos regulares.

Se aclara que la información solicitada, corresponde exactamente a los textos autorizados previamente en el llamado a revisión de oficio del año 2015 y mediante los cuales se descartó medida sanitaria para los productos con principio activo Tramadol de nuestra compañía.

Adicionalmente, el texto requerido en el llamado a revisión de oficio del año 2018, para el cual el texto fue aprobado mediante oficio del grupo de farmacovigilancia, se incluyó subrayado en el texto para una mejor referencia.

Acta No. 24 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 este concepto por cuanto requiere mayor estudio.

3.4.9. CLORHIDRATO DE TRAMADOL + PARACETAMOL

Radicado : 20191044505
Fecha : 12/03/2019
Interesado : Grunenthal - Hamid Mondol

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto del Acta No. 26 de 2018, numeral 3.1.13.8 respecto a:

- Acoger la aprobación emitida en el año 2016 (Acta No. 08 de 2016, numeral 3.11.5) por su despacho para la información de seguridad en contraindicaciones y advertencias.
“CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la información previamente aprobada para los productos de la referencia y debidamente justificada mediante radicado 15123061 se ajusta a lo solicitado al concepto emitido en la primera parte del Acta No. 01 de 2015 numeral 3.14.40 para el principio activo tramadol, por lo tanto recomienda dar por terminado el llamado a Revisión de Oficio para los productos de la referencia.”
- Acoger la aprobación emitida en el año 2018 por el grupo de farmacovigilancia, para las advertencias indicadas en el numeral anterior
“Teniendo en cuenta la alerta emitida por la Food and Drug Administration (FDA) sobre el riesgo del uso concomitante de opioides con otros medicamentos como las benzodiacepinas, los antidepresivos y analgésicos indicados en el manejo de la migraña y el comunicado 3000-1070-18 proveniente del Grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos para garantizar la información de seguridad de los analgésicos opioides clasificados según el código ATC de la OMS, se solicita llamarlos a revisión de oficio con el fin de ajustar la información farmacológica en las Advertencias, así:
 - o *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*
 - o *El uso de opioides pueden causar insuficiencia suprarrenal*
 - o *El uso crónico de opioides puede producir disminución de la libido, impotencia o infertilidad”*
- En caso de cambio de postura, acogerse a lo señalado en la Resolución 2007025594 de 2007, Artículo 41, que indica:

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



“ARTICULO 41. CAMBIO DE POSTURA. Cuando la Sala, producto de las solicitudes efectuadas por los interesados o de oficio, modifique su postura técnica con respecto a un asunto en particular, deberá motivar al detalle las razones en que sustente dicho cambio”

- Respetuosamente solicitamos sean evaluados los soportes clínicos y preclínicos allegados mediante este radicado, que soportan la posición de nuestra compañía.
- Teniendo en cuenta el conocimiento científico y los soportes incluidos y justificados en la documentación adjunta, solicitamos eliminar la limitación de dolor agudo en la indicación del producto
- Acorde con el conocimiento científico (reflejado en la información para prescribir y el documento relacionado en el numeral anterior), amablemente solicitamos que en la unificación de las contraindicaciones del principio activo Tramadol, sea eliminado:
 - o Hipersensibilidad a otros medicamentos opioides
 - o Lactancia
 - o Insuficiencia hepática renal
 - o Asma bronquial / hipercapnia
 - o Menores de 18 años

Lo anterior, teniendo en cuenta los soportes presentados que sustentan la no inclusión de esta información en las contraindicaciones del producto

- Con respecto a las advertencias y precauciones especiales de uso, solicitamos amablemente la eliminación o cambio en la redacción (especificado en el documento adjunto) de los siguientes temas:
 - o Uso en pacientes con riesgo de depresión respiratoria
 - o Interacción con los depresores del SNC y los síntomas de la depresión respiratoria en contexto con una sobredosis
 - o Uso concomitante de agonistas-antagonistas opioides (como nalbufina, buprenorfina, pentazocina)
 - o Ocurrencia de convulsiones
 - o Metabolismo a través del CYP2D6
 - o Interacción con drogas serotoninérgicas
 - o Administración en pacientes con dependencia opioides, traumatismo craneoencefálico, shock, disminución del nivel de conciencia de origen desconocido, centro respiratorio o trastorno de la función respiratoria o con presión intracraneal elevada

Lo anterior teniendo en cuenta la evidencia presentada en los documentos soportes, los cuales no sustentan la inclusión de esta información en la sección de advertencias y algunas de ellas se encuentran incluidas en otras secciones de la información para prescribir, como se detalla en el documento que justifica la posición de Grünenthal a la solicitud requerida

- Se solicita tener en cuenta los soportes presentados en relación a la no inclusión de la forma de dosificación indicada

Acta No. 24 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 relación a las reacciones adversas adicionales (sofocos, reacciones serias de la piel, hipoglicemia), requerimos amablemente eliminarlas, dado que no existe evidencia suficiente que soporte la relación causal entre tramadol o paracetamol y las mismas
- Aceptar la información soporte presentada y los conceptos previos, emitiendo concepto de aprobación de la información de seguridad sustentada y que se encuentra actualizada el producto Zaldiar® con principio activo Tramadol + Paracetamol

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

Siendo las 16:00 del día 30 de septiembre de 2019, se da por terminada la sesión ordinaria.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEM

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEM

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEM

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria SEM

JUDITH DEL CARMEN MESTRE ARELLANO
Directora Técnica de Medicamentos

Acta No. 24 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018