



La salud
es de todos

Minsalud

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS

ACTA No. 15 DE 2020

SESIÓN ORDINARIA 14 y 18 DE AGOSTO DE 2020

SESIÓN EXTRAORDINARIA 21, 24 y 25 DE AGOSTO DE 2020

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
 - 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS**
 - 3.1.3 Producto Nuevo**
 - 3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación**
 - 3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica**
 - 3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración**
 - 3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia**
 - 3.1.9 Modificación de dosificación y posología**
 - 3.1.10 Modificación de vía de administración**
 - 3.1.12 Inclusión / Exclusión de medicamentos vitales**
 - 3.1.13 Unificaciones**
 - 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 de la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, en la sala de Juntas del INVIMA, previa verificación del quórum:

Dr. Jorge Eliecer Olarte Caro
Dr. Jesualdo Fuentes González

Acta No. 15 de 2020 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





Dr. Manuel José Martínez Orozco
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. Jose Gilberto Orozco Díaz
Dra. Judith Del Carmen Mestre Arellano

Profesional Especializado del Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas
de la Comisión Revisora

Gicel Karina López González

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 08 de 2020 SEM
Acta No. 10 de 2020 SEM
Acta No. 11 de 2020 SEM
Acta No. 12 de 2020 SEM
Acta No. 13 de 2020 SEM

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.3 PRODUCTO NUEVO

3.1.3.1. IBUPROFENO 200 MG + METOCARBAMOL 500 MG TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 20169559
Radicado : 20191178635 / 20201079528
Fecha : 29/04/2020
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 200 mg de Ibuprofeno + 500 mg de Metocarbamol

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones

Alivio del dolor agudo asociado a espasmos músculo-esqueléticos.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al ibuprofeno, al metocarbamol, a los salicilatos, otros antiinflamatorios no esteroides o cualquier otro ingrediente en el producto. 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.

No administrar durante el tercer trimestre del embarazo.

Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min). Falla cardíaca severa. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario).

Precauciones y advertencias

Advertencias y precauciones especiales para el uso:

Consulte a su médico antes de administrar este medicamento si usted tiene: asma, enfermedad del corazón, hipertensión, una enfermedad renal, si está tomando otro medicamento antiinflamatorio no esteroideo (AINEs). El ibuprofeno puede causar reacciones alérgicas en pacientes con alergia al ácido acetilsalicílico y otros analgésicos o AINEs. El uso concomitante con ácido acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Suspenda la administración consulte a su médico si nota una reacción alérgica que incluya: enrojecimiento de la piel, rash o ampollas, si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces negras.

Administre con precaución a pacientes con trastornos de coagulación, falla renal, o que estén recibiendo anticoagulantes cumarínicos. Los pacientes con hipertensión no controlada, falla cardíaca congestiva e isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular, deberán ser tratados con ibuprofeno luego de una cuidadosa evaluación.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se recomienda comenzar el 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 el uso de dosis bajas por períodos cortos de tiempo.

Administre con precaución en mayores de 60 años, ya que sufren una mayor incidencia de reacciones adversas a los AINEs, concretamente hemorragias y perforaciones gastrointestinales que pueden ser mortales, pacientes con insuficiencia hepática moderada, cirrosis hepática, insuficiencia renal leve o moderada. No se recomienda el uso en pacientes mayores de 65 años.

A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte a su médico si el dolor empeora o persiste durante más de 5 días, o si la fiebre empeora o persiste durante más de 3 días.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Evítese tomar este producto simultáneamente con un consumo excesivo de alcohol (consumo habitual moderado: 3 o más bebidas al día). Se debe evitar la administración concomitante de ibuprofeno y otros AINEs, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxygenasa 2 (COX-2) debido al mayor riesgo de ulceración y sangrado gastrointestinal.

En pacientes con antecedentes isquémicos que estén en tratamiento antiagregante plaquetario con ácido acetilsalicílico de liberación rápida, se debe espaciar la toma de los dos medicamentos, con el fin de evitar la atenuación del efecto antiagregante del ácido acetilsalicílico. Frente al tratamiento con AINEs, se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones (que pueden ser mortales), en cualquier momento del mismo, con o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes de acontecimiento gastrointestinales graves previos.

El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de AINEs, en pacientes con antecedentes de úlceras, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragias o perforaciones, y en pacientes de edad avanzada. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis más baja posible. Se recomienda prescribir a estos pacientes, un tratamiento concomitante con agentes protectores (p.e. Misoprostol o inhibidores de la bomba de protones); dicho tratamiento

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



combinado también debería considerarse en el caso de pacientes que requieren una dosis baja de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que podrían aumentar el riesgo gastrointestinal.

Se deben tener una precaución especial con aquellos pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal, como anticoagulantes orales del tipo dicumarínicos (p.e. warfarina), los medicamentos antiagregantes plaquetarios del tipo de ácido acetilsalicílico, los corticoides orales y antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

Los AINE deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, ya que pueden exacerbar esta patología.

En algunos casos, se ha observado retención de líquidos tras la administración de ibuprofeno, por lo que deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca o hipertensión.

Como con otros AINEs, el uso a largo plazo de ibuprofeno tiene una incidencia en la necrosis papilar renal y otros cambios patológicos renales. También se ha observado toxicidad renal en pacientes en los cuales las prostaglandinas renales tienen un papel compensatorio en el mantenimiento de la perfusión renal. Los pacientes con mayor riesgo de esta reacción son aquellos con función renal afectada, falla cardíaca, disfunción hepática, pacientes que toman diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y ancianos. Ante la suspensión del tratamiento con AINEs, usualmente se presenta la recuperación del estado pretratamiento.

Ensayos clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de ibuprofeno, particularmente en dosis altas (2400 mg / día) y en tratamientos por períodos prolongados de tiempo, puede estar asociado a un pequeño incremento del riesgo de eventos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto, o falla del miocardio). No obstante, estudios epidemiológicos no sugieren que dosis bajas de ibuprofeno (es decir, <1200 mg/día) estén asociadas con un mayor riesgo de infarto de miocardio. Se debe evaluar el riesgo/ beneficio en caso de hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controlada, así como en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos.

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y, muy raramente, necrólisis epidérmica tóxica asociada con el uso de AINE, más frecuentes al inicio del tratamiento.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si sospecha alguna de estas reacciones, se debe suspender el tratamiento de inmediato y consultar. En caso de deshidratación, debe asegurarse una ingesta suficiente de líquidos. Debe tenerse especial precaución en niños con una deshidratación grave, por ejemplo, debida a diarrea. Existe un riesgo de insuficiencia renal, especialmente en niños y adolescentes deshidratados.

Usar con precaución cuando se administra a pacientes que padecen o tienen antecedentes de asma, rinitis crónica o enfermedades alérgicas. Los AINEs pueden enmascarar los síntomas de las infecciones. Usar con precaución, ya que se ha observado meningitis aséptica con el tratamiento con ibuprofeno, más probable en pacientes con lupus eritematoso sistémico y enfermedad de colágeno, y pacientes sin patología crónica.

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

Se desconoce el papel del ibuprofeno en el empeoramiento de la varicela por lo que no se recomienda su uso. En pacientes con porfiria intermitente aguda debe evaluarse el estricto riesgo beneficio. Se han observado en raras ocasiones alteraciones oftalmológicas. Se recomienda en caso de presentarse, interrumpir el tratamiento y asistir al médico.

Embarazo:

Primer y segundo trimestre de la gestación: existe riesgo aumentado de aborto y malformaciones cardíacas, gastrosquisis, riesgo que aumenta con la dosis y duración del tratamiento. Se debe evaluar estricto riesgo beneficio, y la dosis debe reducirse lo máximo posible.

Tercer trimestre de la gestación: todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del ductus arterioso e hipertensión pulmonar), disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligohidramnios, posible prolongación del tiempo de hemorragia, incluso a dosis muy bajas, inhibición de las contracciones uterinas, que puede producir retraso o prolongación del parto. El ibuprofeno está contraindicado en el tercer trimestre de embarazo.

Fertilidad

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Puede disminuir la fertilidad por efecto de la inhibición de la ciclooxigenasa y alteraciones en la ovulación. Efecto es reversible con la suspensión del tratamiento.

Lactancia

No se recomienda el uso de ibuprofeno durante la lactancia debido al riesgo potencial de inhibir la síntesis de prostaglandinas en el neonato.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

No se recomienda el uso de metocarbamol en una población anciana con delirio o con alto riesgo de delirio, ya que puede inducir o empeorar el delirio. No exceda la dosis recomendada.

(Concepto obligatorio únicamente para profesionales de la salud)

Los ensayos clínicos y los datos epidemiológicos sugieren que el uso de ibuprofeno, particularmente a dosis altas (2400 mg o más al día) y en el tratamiento a largo plazo, puede estar asociado con un pequeño aumento del riesgo de eventos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular). En general, los estudios epidemiológicos no sugieren que dosis bajas de ibuprofeno (p. Ej., ≤ 1200 mg diarios) se asocie con un mayor riesgo de infarto de miocardio.

Reacciones adversas

Efectos indeseables

Los siguientes efectos pueden estar asociados con la administración del producto, y se encuentran listados de acuerdo con el componente y el órgano o sistema correspondiente.

{Concepto obligatorio para el etiquetado profesional (como los SmPC), los insertos de empaque y / o para su uso al completar los PSURs. No es obligatorio para cajas del consumidor o etiquetas de envases.}

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1: Reacciones adversas del ibuprofeno

Sistema de Clasificación de órganos	Reacción adversa
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Meningitis, meningitis aséptica.
<i>Trastornos de la sangre y del Sistema linfático</i>	Anemia, tiempo de sangrado prolongado. Los casos de trastornos hematológicos observados corresponden a trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, pancitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica o hemolítica.
<i>Trastornos del Sistema inmune</i>	Hipersensibilidad, reacción anafiláctica. Poco frecuentes: angioedema, rinitis, broncoespasmo, asma, taquicardia, hipotensión y shock; Muy raro: lupus eritematoso sistémico.
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Poco frecuentes: insomnio, ansiedad, inquietud; Raras: reacción psicótica, nerviosismo, irritabilidad, depresión, confusión o desorientación.
<i>Trastornos del Sistema nervioso</i>	Accidente cerebrovascular. Frecuentes: fatiga, somnolencia, dolor de cabeza, mareos; raro: parestesia; Muy raras: meningitis aséptica. En la mayoría de los casos que informaron meningitis aséptica con ibuprofeno, los pacientes sufrían algún tipo de enfermedad autoinmune (como lupus eritematoso sistémico u otras enfermedades de colágeno) que eran un factor de riesgo. Los síntomas de meningitis aséptica observados fueron rigidez en el cuello, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, fiebre o desorientación.
<i>Trastornos oculares</i>	Discapacidad visual. Poco frecuentes: trastornos visuales, raros: ambliopía tóxica reversible.
<i>Trastornos del oído o laberinto</i>	Frecuente: vértigo; poco frecuentes: tinnitus; Raras: discapacidad auditiva.
<i>Trastornos cardiovasculares</i>	Insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, angina de pecho, hipertensión. Los pacientes con hipertensión o trastornos renales son propensos a la retención de líquidos. Se han notificado casos de edema, hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca en asociación con AINE. Los estudios sugieren que el ibuprofeno, en particular las dosis altas (2.400 mg diarios), puede estar asociado a un aumento leve en el riesgo de eventos trombóticos arteriales (por ejemplo, ataque cardíaco o accidente cerebrovascular isquémico). Podría aparecer hipertensión o insuficiencia cardíaca (particularmente en los ancianos).
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino.</i>	Asma, broncoespasmo, disnea, sibilancias.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Enfermedad de Crohn, colitis, hemorragia gastrointestinal, hematemesis, úlcera gastrointestinal, distensión abdominal, estreñimiento, diarrea, dispepsia, flatulencia, gastritis, melena, ulceración bucal, náuseas, dolor abdominal, dolor abdominal superior, vómitos. Poco frecuentes: estomatitis ulcerosa; raro: esofagitis, estenosis esofágica, exacerbación de enfermedad diverticular, colitis hemorrágica inespecífica, perforación; Muy raros: pancreatitis.
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Trastorno hepático Se han notificado casos de lesión hepática, anomalías de la función hepática, hepatitis e ictericia con ibuprofeno racémico.
<i>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</i>	Dermatitis ampollosa. Reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos, pustulosis exantematosas aguda generalizada, angioedema, erupción maculopapular. Frecuente: erupción; poco frecuentes: urticaria, prurito, púrpura (incluida la púrpura alérgica); muy raros: reacciones ampollosas, incluido el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, alopecia, reacciones de fotosensibilidad y vasculitis alérgica. En casos excepcionales, pueden ocurrir infecciones graves de la piel y complicaciones de los tejidos blandos durante la varicela.
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Insuficiencia renal, nefritis tubulointersticial, necrosis papilar renal, hematuria, proteinuria. Se han informado casos de nefritis intersticial, síndrome nefrótico y insuficiencia renal.
<i>Trastornos generales y del sitio de administración</i>	Edema, edema facial, hinchazón, edema periférico. Las inflamaciones asociadas con la infección pueden empeorar en casos muy raros.
<i>Investigaciones</i>	El hematocrito disminuyó, disminución de hemoglobina.

Metocarbamol

Sistema de Clasificación de órganos	Reacción Adversa
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Conjuntivitis
<i>Trastornos de la sangre y del Sistema linfático</i>	Leucopenia
<i>Trastornos del Sistema inmune</i>	Hipersensibilidad, reacción anafiláctica.
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Ansiedad
<i>Trastornos del Sistema nervioso</i>	Mareo, dolor de cabeza, somnolencia
<i>Trastornos oculares</i>	Visión borrosa
<i>Trastornos del oído o laberinto</i>	Vértigo
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Nausea, vomito.
<i>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</i>	Angioedema, prurito, urticaria, erupción
<i>Trastornos generales y del sitio de administración</i>	Pirexia

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Si está tomando aspirina, otros AINE, anticoagulantes o cualquier otro medicamento, consulte a un profesional de la salud antes de usar.

Consulte a un médico antes de usar si está tomando aspirina para un ataque cardíaco o un derrame cerebral, porque el ibuprofeno puede disminuir este beneficio de la aspirina.

El metocarbamol puede tener un efecto depresivo general sobre el sistema nervioso central (SNC). Se debe informar a los pacientes que toman metocarbamol sobre los efectos potenciadores de combinar este medicamento con alcohol y otros depresores del SNC.

(Información obligatoria para profesionales de la salud únicamente)

El metocarbamol puede causar una interferencia de color y dar lugar a valores falsos positivos en ciertas pruebas de detección de ácido Shidroxiindolacético (5-HIAA) y ácido vanililmandélico (VMA). En general, los AINES deben emplearse con precaución cuando se utilizan con otros fármacos que pueden aumentar el riesgo de ulceración gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal o disfunción renal.

Se han notificado interacciones con los siguientes medicamentos:

Anticoagulantes: los AINES pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes tipo dicumarínico

Antiagregantes plaquetarios: aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal. Los AINES no deben combinarse con ticlopidina debido al riesgo de un efecto aditivo en la inhibición de la función plaquetaria.

Corticoides: pueden también aumentar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinales
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): pueden también aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal.

Otros AINES: debe evitarse el uso simultáneo con otros aines, pues la administración de diferentes aines puede aumentar el riesgo de úlcera gastrointestinal y hemorragias.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ácido acetilsalicílico: Los datos experimentales sugieren que el ibuprofeno puede inhibir el efecto de las dosis bajas del ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma concomitante.

Metroxate: Puede producirse aumento del nivel plasmático y toxicidad del metroxate, debe evitarse el uso de ibuprofeno con el uso de metroxate en dosis elevadas. En dosis bajas debe ser estrechamente vigilados los valores hemáticos, y se debe evaluar frecuentemente la función renal en vigilancia del deterioro, de predominio en adulto mayor.

Hidantoínas y sulfamidas: los efectos tóxicos de estas sustancias podrían verse aumentados.

Litio: Deberá evitarse su administración conjunta, a menos que se monitoricen los niveles de litio. Debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis de litio.

Mifepristona: Teóricamente se puede producir una disminución de la eficacia de este medicamento debido a las propiedades antiprogesterónicas de los AINES. Las evidencias limitadas sugieren que la coadministración de un AINE el mismo día de la administración de la prostaglandina no tiene influencia negativa sobre los efectos de la mifepristona o la prostaglandina en la maduración cervical o la contractilidad uterina y no reduce la eficacia clínica en la interrupción del embarazo.

Digoxina: Los AINES pueden elevar los niveles plasmáticos de digoxina, aumentando así el riesgo de toxicidad por digoxina.

Glucósidos cardíacos: los AINES pueden exacerbar la insuficiencia cardíaca, reducir la tasa de filtración glomerular y aumentar los niveles de los glucósidos cardíacos.

Pentoxifilina: en pacientes que reciben tratamiento con ibuprofeno en combinación con pentoxifilina puede aumentar el riesgo de hemorragia, por lo que se recomienda monitorizar el tiempo de sangrado.

Probenecid y sulfonamidas: Podrían provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de ibuprofeno; podría exigir ajustar la dosis de ibuprofeno.

Antibióticos quinolonas: Los pacientes que toman AINES y quinolonas pueden tener un mayor riesgo de desarrollar convulsiones.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sulfonilureas: Los AINES podrían potenciar el efecto de las sulfonilureas. Se han notificado casos raros de hipoglucemia en pacientes tratados con sulfonilureas que recibían ibuprofeno.

Ciclosporina, tacrolimus: Su administración simultánea con aines puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad debido a la reducción de la síntesis renal de prostaglandinas. En caso de administrarse concomitantemente, deberá vigilarse estrechamente la función renal.

Antihipertensivos (incluidos los inhibidores de la ECA, los betabloqueantes y los diuréticos): los fármacos antiinflamatorios del tipo AINE pueden reducir la eficacia de los antihipertensivos, como los inhibidores de la ECA, los betabloqueantes y los diuréticos. El tratamiento simultáneo con AINES e inhibidores de la ECA puede asociarse al riesgo de insuficiencia renal aguda.

Los diuréticos también pueden incrementar el riesgo de nefrotoxicidad de los AINES, como consecuencia de una reducción del flujo sanguíneo renal. Como ocurre con otros AINES, el tratamiento concomitante con diuréticos ahorradores de potasio podría ir asociado a un aumento de los niveles de potasio, por lo que es necesario vigilar los niveles plasmáticos de este ion.

Trombolíticos: Podrían aumentar el riesgo de hemorragia.

Zidovudina: Puede aumentar el riesgo de toxicidad hematológica cuando los aines se administran con zidovudina. Existe un mayor riesgo de hemartrosis y hematomas en hemofílicos VIH (+) que reciben tratamiento concomitante con zidovudina e ibuprofeno.

Aminoglucósidos: los AINES pueden disminuir la excreción de los aminoglucósidos.

Extractos de hierbas: Ginkgo biloba puede potenciar el riesgo de hemorragia con los AINES.

Alimentos: La administración de ibuprofeno junto con alimentos retrasa la velocidad de absorción

Colestiramina: La administración concomitante de ibuprofeno y colestiramina puede reducir la absorción de ibuprofeno en el tracto gastrointestinal, aunque la relevancia clínica es desconocida. **Inhibidores del CYP2C9:** la administración de ibuprofeno con inhibidores del CYP2C9 puede incrementar la exposición a ibuprofeno (sustrato del CYP2C9). Se debe considerar una reducción de la dosis de ibuprofeno cuando se administre un potente

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inhibidor del cyp2c9 de forma concomitante, especialmente cuando se administren dosis altas de ibuprofeno tanto con voriconazol como con fluconazol.

Interacciones con pruebas de diagnóstico:

- Tiempo de hemorragia (puede prolongarse durante 1 día después de suspender el tratamiento).
- Concentración de glucosa en sangre (puede disminuir).
- Aclaramiento de creatinina (puede disminuir)
- Hematocrito o hemoglobina (puede disminuir)
- Concentraciones sanguíneas de nitrógeno ureico y concentraciones séricas de creatinina y potasio (puede aumentar).
- con pruebas de función hepática: incremento de valores de transaminasas

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario: Según criterio médico

Posología y forma de administración: Según criterio médico

Posología recomendada: Adultos y niños mayores de 12 años (Superior a 40 kg): 1 a 2 tabletas por dosis cada 4 a 6 horas: No exceder de 6 tabletas en 24 horas.

No usar en niños menores de 12 años.

Vía de administración: Oral.

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. 2020002469 emitido mediante Acta No. 26 de 2019 numeral 3.1.3.1, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir Versión 1.0, Agosto 20 de 2019
-

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

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 dado que el interesado se acoge al concepto del Acta No. 26 de 2019 numeral 3.1.3.1 de la Sala, únicamente así:

Composición: Cada tableta recubierta contiene 200 mg de Ibuprofeno + 500 mg de Metocarbamol

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones

Alivio del dolor agudo asociado a espasmos músculo-esqueléticos cuando el manejo no farmacológico más el analgésico no logran una adecuada respuesta.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al ibuprofeno, al metocarbamol, a los salicilatos, otros antiinflamatorios no esteroides o cualquier otro ingrediente en el producto. 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.

No administrar durante el tercer trimestre del embarazo.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min). Falla cardíaca severa. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario).

Precauciones y advertencias

Advertencias y precauciones especiales para el uso:

Consulte a su médico antes de administrar este medicamento si usted tiene: asma, enfermedad del corazón, hipertensión, una enfermedad renal, si está tomando otro medicamento antiinflamatorio no esteroideo (AINEs). El ibuprofeno puede causar reacciones alérgicas en pacientes con alergia al ácido acetilsalicílico y otros analgésicos o AINEs. El uso concomitante con ácido acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Suspenda la administración consulte a su médico si nota una reacción alérgica que incluya: Enrojecimiento de la piel, rash o ampollas, si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces negras.

Administre con precaución a pacientes con trastornos de coagulación, falla renal, o que estén recibiendo anticoagulantes cumarínicos. Los pacientes con hipertensión no controlada, falla cardíaca congestiva e isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular, deberán ser tratados con ibuprofeno luego de una cuidadosa evaluación.

Se recomienda comenzar el 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 el uso de dosis bajas por períodos cortos de tiempo.

Administre con precaución en mayores de 60 años, ya que sufren una mayor incidencia de reacciones adversas a los AINEs, concretamente hemorragias y perforaciones gastrointestinales que pueden ser mortales, pacientes con insuficiencia hepática moderada, cirrosis hepática, insuficiencia renal leve o moderada. No se recomienda el uso en pacientes mayores de 65 años.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte a su médico si el dolor empeora o persiste durante más de 5 días, o si la fiebre empeora o persiste durante más de 3 días.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Evítese tomar este producto simultáneamente con un consumo excesivo de alcohol (consumo habitual moderado: 3 o más bebidas al día). Se debe evitar la administración concomitante de ibuprofeno y otros AINEs, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxygenasa 2 (COX-2) debido al mayor riesgo de ulceración y sangrado gastrointestinal.

En pacientes con antecedentes isquémicos que estén en tratamiento antiagregante plaquetario con ácido acetilsalicílico de liberación rápida, se debe espaciar la toma de los dos medicamentos, con el fin de evitar la atenuación del efecto antiagregante del ácido acetilsalicílico. Frente al tratamiento con AINEs, se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones (que pueden ser mortales), en cualquier momento del mismo, con o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes de acontecimiento gastrointestinales graves previos.

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

Se deben tener una precaución especial con aquellos pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal, como anticoagulantes orales del tipo dicumarínicos (p.e. warfarina), los medicamentos antiagregantes plaquetarios del tipo de ácido acetilsalicílico, los corticoides orales y antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

Los AINE deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, ya que pueden exacerbar esta patología.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En algunos casos, se ha observado retención de líquidos tras la administración de ibuprofeno, por lo que deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca o hipertensión.

Como con otros AINEs, el uso a largo plazo de ibuprofeno tiene una incidencia en la necrosis papilar renal y otros cambios patológicos renales. También se ha observado toxicidad renal en pacientes en los cuales las prostaglandinas renales tienen un papel compensatorio en el mantenimiento de la perfusión renal. Los pacientes con mayor riesgo de esta reacción son aquellos con función renal afectada, falla cardíaca, disfunción hepática, pacientes que toman diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y ancianos. Ante la suspensión del tratamiento con AINEs, usualmente se presenta la recuperación del estado pretratamiento.

Ensayos clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de ibuprofeno, particularmente en dosis altas (2400 mg/día) y en tratamientos por períodos prolongados de tiempo, puede estar asociado a un pequeño incremento del riesgo de eventos tromboticos arteriales (por ejemplo, infarto, o falla del miocardio). No obstante, estudios epidemiológicos no sugieren que dosis bajas de ibuprofeno (es decir, <1200 mg/día) estén asociadas con un mayor riesgo de infarto de miocardio. Se debe evaluar el riesgo/ beneficio en caso de hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controlada, así como en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos.

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y, muy raramente, necrólisis epidérmica tóxica asociada con el uso de AINE, más frecuentes al inicio del tratamiento.

Si sospecha alguna de estas reacciones, se debe suspender el tratamiento de inmediato y consultar. En caso de deshidratación, debe asegurarse una ingesta suficiente de líquidos. Debe tenerse especial precaución en niños con una deshidratación grave, por ejemplo, debida a diarrea. Existe un riesgo de insuficiencia renal, especialmente en niños y adolescentes deshidratados.

Usar con precaución cuando se administra a pacientes que padecen o tienen antecedentes de asma, rinitis crónica o enfermedades alérgicas. Los AINEs pueden enmascarar los síntomas de las infecciones. Usar con precaución, ya que se ha observado meningitis aséptica con el tratamiento con ibuprofeno, más probable en

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes con lupus eritematoso sistémico y enfermedad de colágeno, y pacientes sin patología crónica.

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

Se desconoce el papel del ibuprofeno en el empeoramiento de la varicela por lo que no se recomienda su uso. En pacientes con porfiria intermitente aguda debe evaluarse el estricto riesgo beneficio. Se han observado en raras ocasiones alteraciones oftalmológicas. Se recomienda en caso de presentarse, interrumpir el tratamiento y asistir al médico.

Embarazo:

Primer y segundo trimestre de la gestación: Existe riesgo aumentado de aborto y malformaciones cardíacas, gastrosquisis, riesgo que aumenta con la dosis y duración del tratamiento. Se debe evaluar estricto riesgo beneficio, y la dosis debe reducirse lo máximo posible.

Tercer trimestre de la gestación: todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del ductus arterioso e hipertensión pulmonar), disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligohidramniosis, posible prolongación del tiempo de hemorragia, incluso a dosis muy bajas, inhibición de las contracciones uterinas, que puede producir retraso o prolongación del parto. El ibuprofeno está contraindicado en el tercer trimestre de 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

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

No se recomienda el uso de metocarbamol en una población anciana con delirio o con alto riesgo de delirio, ya que puede inducir o empeorar el delirio. No exceda la dosis recomendada.

Los ensayos clínicos y los datos epidemiológicos sugieren que el uso de ibuprofeno, particularmente a dosis altas (2400 mg o más al día) y en el tratamiento a largo plazo, puede estar asociado con un pequeño aumento del riesgo de eventos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular). En general, los estudios epidemiológicos no sugieren que dosis bajas de ibuprofeno (p. Ej., ≤ 1200 mg diarios) se asocie con un mayor riesgo de infarto de miocardio.

Reacciones adversas

Efectos indeseables

Los siguientes efectos pueden estar asociados con la administración del producto, y se encuentran listados de acuerdo con el componente y el órgano o sistema correspondiente.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1: Reacciones adversas del ibuprofeno

Sistema de Clasificación de órganos	Reacción adversa
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Meningitis, meningitis aséptica.
<i>Trastornos de la sangre y del Sistema linfático</i>	Anemia, tiempo de sangrado prolongado. Los casos de trastornos hematológicos observados corresponden a trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, pancitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica o hemolítica.
<i>Trastornos del Sistema inmune</i>	Hipersensibilidad, reacción anafiláctica. Poco frecuentes: angioedema, rinitis, broncoespasmo, asma, taquicardia, hipotensión y shock; Muy raro: lupus eritematoso sistémico.
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Poco frecuentes: insomnio, ansiedad, inquietud; Raras: reacción psicótica, nerviosismo, irritabilidad, depresión, confusión o desorientación.
<i>Trastornos del Sistema nervioso</i>	Accidente cerebrovascular. Frecuentes: fatiga, somnolencia, dolor de cabeza, mareos; raro: parestesia; Muy raras: meningitis aséptica. En la mayoría de los casos que informaron meningitis aséptica con ibuprofeno, los pacientes sufrían algún
	tipo de enfermedad autoinmune (como lupus eritematoso sistémico u otras enfermedades de colágeno) que eran un factor de riesgo. Los síntomas de meningitis aséptica observados fueron rigidez en el cuello, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, fiebre o desorientación.
<i>Trastornos oculares</i>	Discapacidad visual. Poco frecuentes: trastornos visuales, raros: ambliopía tóxica reversible.
<i>Trastornos del oído o laberinto</i>	Frecuente: vértigo; poco frecuentes: tinnitus; Raras: discapacidad auditiva.
<i>Trastornos cardiovasculares</i>	Insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, angina de pecho, hipertensión. Los pacientes con hipertensión o trastornos renales son propensos a la retención de líquidos. Se han notificado casos de edema, hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca en asociación con AINE. Los estudios sugieren que el ibuprofeno, en particular las dosis altas (2.400 mg diarios), puede estar asociado a un aumento leve en el riesgo de eventos trombóticos arteriales (por ejemplo, ataque cardíaco o accidente cerebrovascular isquémico). Podría aparecer hipertensión o insuficiencia cardíaca (particularmente en los ancianos).
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino.</i>	Asma, broncoespasmo, disnea, sibilancias.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Enfermedad de Crohn, colitis, hemorragia gastrointestinal, hematemesis, úlcera gastrointestinal, distensión abdominal, estreñimiento, diarrea, dispepsia, flatulencia, gastritis, melena, ulceración bucal, náuseas, dolor abdominal, dolor abdominal superior, vómitos. Poco frecuentes: estomatitis ulcerosa; raro: esofagitis, estenosis esofágica, exacerbación de enfermedad diverticular, colitis hemorrágica inespecífica, perforación; Muy raros: pancreatitis.
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Trastorno hepático Se han notificado casos de lesión hepática, anomalías de la función hepática, hepatitis e ictericia con ibuprofeno racémico.
<i>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</i>	Dermatitis ampollosa. Reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos, pustulosis exantematosa aguda generalizada, angioedema, erupción maculopapular. Frecuente: erupción; poco frecuentes: urticaria, prurito, púrpura (incluida la púrpura alérgica); muy raros: reacciones ampollosas, incluido el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, alopecia, reacciones de fotosensibilidad y vasculitis alérgica. En casos excepcionales, pueden ocurrir infecciones graves de la piel y complicaciones de los tejidos blandos durante la varicela.
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Insuficiencia renal, nefritis tubulointersticial, necrosis papilar renal, hematuria, proteinuria. Se han informado casos de nefritis intersticial, síndrome nefrótico y insuficiencia renal.
<i>Trastornos generales y del sitio de administración</i>	Edema, edema facial, hinchazón, edema periférico. Las inflamaciones asociadas con la infección pueden empeorar en casos muy raros.
<i>Investigaciones</i>	El hematocrito disminuyó, disminución de hemoglobina.

Metocarbamol

Sistema de Clasificación de órganos	Reacción Adversa
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Conjuntivitis
<i>Trastornos de la sangre y del Sistema linfático</i>	Leucopenia
<i>Trastornos del Sistema inmune</i>	Hipersensibilidad, reacción anafiláctica.
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Ansiedad
<i>Trastornos del Sistema nervioso</i>	Mareo, dolor de cabeza, somnolencia
<i>Trastornos oculares</i>	Visión borrosa
<i>Trastornos del oído o laberinto</i>	Vértigo
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Nausea, vomito.
<i>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</i>	Angioedema, prurito, urticaria, erupción
<i>Trastornos generales y del sitio de administración</i>	Pirexia

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Si está tomando aspirina, otros AINE, anticoagulantes o cualquier otro medicamento, consulte a un profesional de la salud antes de usar.

Consulte a un médico antes de usar si está tomando aspirina para un ataque cardíaco o un derrame cerebral, porque el ibuprofeno puede disminuir este beneficio de la aspirina.

El metocarbamol puede tener un efecto depresivo general sobre el sistema nervioso central (SNC). Se debe informar a los pacientes que toman metocarbamol sobre los efectos potenciadores de combinar este medicamento con alcohol y otros depresores del SNC.

El metocarbamol puede causar una interferencia de color y dar lugar a valores falsos positivos en ciertas pruebas de detección de ácido Shidroxiindolacético (5-HIAA) y ácido vanililmandélico (VMA). En general, los aines deben emplearse con precaución cuando se utilizan con otros fármacos que pueden aumentar el riesgo de ulceración gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal o disfunción renal.

Se han notificado interacciones con los siguientes medicamentos:

Anticoagulantes: los aines pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes tipo dicumarínico

Antiagregantes plaquetarios: Aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal. Los aines no deben combinarse con ticlopidina debido al riesgo de un efecto aditivo en la inhibición de la función plaquetaria.

Corticoides: Pueden también aumentar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinales.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): pueden también aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Otros AINEs: debe evitarse el uso simultáneo con otros aines, pues la administración de diferentes AINEs puede aumentar el riesgo de úlcera gastrointestinal y hemorragias.

Ácido acetilsalicílico: Los datos experimentales sugieren que el ibuprofeno puede inhibir el efecto de las dosis bajas del ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma concomitante.

Metrotexate: Puede producirse aumento del nivel plasmático y toxicidad del metrotexate, debe evitarse el uso de ibuprofeno con el uso de metrotexate en dosis elevadas. En dosis bajas debe ser estrechamente vigilados los valores hemáticos, y se debe evaluar frecuentemente la función renal en vigilancia del deterioro, de predominio en adulto mayor.

Hidantoínas y sulfamidas: Los efectos tóxicos de estas sustancias podrían verse aumentados.

Litio: Deberá evitarse su administración conjunta, a menos que se monitoricen los niveles de litio. Debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis de litio.

Mifepristona: teóricamente se puede producir una disminución de la eficacia de este medicamento debido a las propiedades antiprostaglandínicas de los AINEs. Las evidencias limitadas sugieren que la coadministración de un AINE el mismo día de la administración de la prostaglandina no tiene influencia negativa sobre los efectos de la mifepristona o la prostaglandina en la maduración cervical o la contractilidad uterina y no reduce la eficacia clínica en la interrupción del embarazo.

Digoxina: los AINEs pueden elevar los niveles plasmáticos de digoxina, aumentando así el riesgo de toxicidad por digoxina.

Glucósidos cardíacos: Los AINEs pueden exacerbar la insuficiencia cardíaca, reducir la tasa de filtración glomerular y aumentar los niveles de los glucósidos cardíacos.

Pentoxifilina: En pacientes que reciben tratamiento con ibuprofeno en combinación con pentoxifilina puede aumentar el riesgo de hemorragia, por lo que se recomienda monitorizar el tiempo de sangrado.

Probenecid y sulfinpirazona: Podrían provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de ibuprofeno; podría exigir ajustar la dosis de ibuprofeno.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Antibióticos quinolonas: Los pacientes que toman aines y quinolonas pueden tener un mayor riesgo de desarrollar convulsiones.

Sulfonilureas: Los AINEs podrían potenciar el efecto de las sulfonilureas. Se han notificado casos raros de hipoglucemia en pacientes tratados con sulfonilureas que recibían ibuprofeno.

Ciclosporina, tacrolimus: Su administración simultánea con aines puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad debido a la reducción de la síntesis renal de prostaglandinas. En caso de administrarse concomitantemente, deberá vigilarse estrechamente la función renal.

Antihipertensivos (incluidos los inhibidores de la ECA, los betabloqueantes y los diuréticos): Los fármacos antiinflamatorios del tipo aine pueden reducir la eficacia de los antihipertensivos, como los inhibidores de la ECA, los betabloqueantes y los diuréticos. El tratamiento simultáneo con aines e inhibidores de la ECA puede asociarse al riesgo de insuficiencia renal aguda.

Los diuréticos también pueden incrementar el riesgo de nefrotoxicidad de los AINEs, como consecuencia de una reducción del flujo sanguíneo renal. Como ocurre con otros AINEs, el tratamiento concomitante con diuréticos ahorradores de potasio podría ir asociado a un aumento de los niveles de potasio, por lo que es necesario vigilar los niveles plasmáticos de este ion.

Trombolíticos: Podrían aumentar el riesgo de hemorragia.

Zidovudina: Puede aumentar el riesgo de toxicidad hematológica cuando los AINEs se administran con zidovudina. Existe un mayor riesgo de hemartrosis y hematomas en hemofílicos VIH (+) que reciben tratamiento concomitante con zidovudina e ibuprofeno.

Aminoglucósidos: Los AINEs pueden disminuir la excreción de los aminoglucósidos.

Extractos de hierbas: Ginkgo biloba puede potenciar el riesgo de hemorragia con los aines.

Alimentos: La administración de ibuprofeno junto con alimentos retrasa la velocidad de absorción

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Colestiramina: La administración concomitante de ibuprofeno y colestiramina puede reducir la absorción de ibuprofeno en el tracto gastrointestinal, aunque la relevancia clínica es desconocida. **Inhibidores del CYP2C9:** la administración de ibuprofeno con inhibidores del CYP2C9 puede incrementar la exposición a ibuprofeno (sustrato del CYP2C9). Se debe considerar una reducción de la dosis de ibuprofeno cuando se administre un potente inhibidor del cyp2c9 de forma concomitante, especialmente cuando se administren dosis altas de ibuprofeno tanto con voriconazol como con fluconazol.

Interacciones con pruebas de diagnóstico:

- Tiempo de hemorragia (puede prolongarse durante 1 día después de suspender el tratamiento).
- Concentración de glucosa en sangre (puede disminuir).
- Aclaramiento de creatinina (puede disminuir)
- Hematocrito o hemoglobina (puede disminuir)
- Concentraciones sanguíneas de nitrógeno ureico y concentraciones séricas de creatinina y potasio (puede aumentar).
- Con pruebas de función hepática: incremento de valores de transaminasas

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario: Según criterio médico.

Posología y forma de administración: Según criterio médico.

Posología recomendada: Adultos y niños mayores de 12 años (Superior a 40 kg): 1 a 2 tabletas por dosis cada 4 a 6 horas: No exceder de 6 tabletas en 24 horas.

No usar en niños menores de 12 años.

Vía de administración: Oral.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 15.1.0.0.N20

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





Así mismo, la Sala considera que el interesado debe ajustar la información para prescribir Versión 1.0, agosto 20 de 2019 a la presente indicación y presentarla 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.

3.1.4 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA ASOCIACIÓN

3.1.4.1. ETORICOXIB 120 mg + HIDROCODONA 5 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20167659
Radicado : 20191151531 / 20201083514
Fecha : 07/05/2020
Interesado : Laboratorios Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición:

- Cada tableta contiene 120 mg de Etoricoxib + 5 mg de Hidrocodona

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones:

Tratamiento del dolor moderado a moderadamente severo.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

- Úlcera péptica activa o hemorragia gastrointestinal (GI) activa.
- Pacientes que, después de tomar ácido acetilsalicílico o AINEs, incluyendo inhibidores de la COX-2 (ciclooxigenasa-2), experimenten broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales, edema angioneurótico, urticaria o reacciones de tipo alérgico.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Embarazo y lactancia.
- Disfunción hepática grave (albúmina sérica <25 g/l o puntuación de Child-Pugh ≥ 10).
- Aclaramiento de creatinina renal estimado <30 ml/min.
- Niños y adolescentes menores de 16 años de edad.
- Enfermedad inflamatoria intestinal.
- Insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA II-IV).
- Pacientes con hipertensión cuya presión arterial esté constantemente elevada por encima de 140/90 mm de Hg y no haya sido controlada adecuadamente.
- Cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular establecidas.
- Hipersensibilidad previa a cualquiera de los componentes.
- Los pacientes con hipersensibilidad previa a otros opioides pueden exhibir sensibilidad cruzada a la hidrocodona.
- Depresión respiratoria, estados asmáticos.
- Trauma craneoencefálico.
- Condiciones abdominales agudas.
- Tercer trimestre de embarazo y lactancia

Precauciones y advertencias:

Etoricoxib: Advertencias:

Efectos gastrointestinales

En pacientes tratados con etoricoxib, se han producido complicaciones del tracto gastrointestinal superior [perforaciones, úlceras o hemorragias (PUHs)]; algunas de ellas tuvieron resultados mortales.

Se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con elevado riesgo de desarrollar una complicación gastrointestinal con AINEs; personas de edad avanzada, pacientes que utilizan cualquier otro AINE o ácido acetilsalicílico concomitantemente, o pacientes con antecedentes previos de enfermedad gastrointestinal, como úlcera y hemorragia GI. Hay un aumento adicional del riesgo de efectos adversos gastrointestinales (úlceras gastroduodenales u otras complicaciones gastrointestinales) cuando etoricoxib se toma concomitantemente con ácido acetilsalicílico (incluso a dosis bajas).

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En estudios clínicos a largo plazo, no se ha demostrado una diferencia significativa en la seguridad gastrointestinal entre los inhibidores selectivos de la COX-2 + ácido acetilsalicílico frente a AINEs + ácido acetilsalicílico

Efectos cardiovasculares.

Los ensayos clínicos sugieren que la clase de fármacos inhibidores selectivos de la COX-2 puede asociarse con un riesgo de acontecimientos trombóticos (principalmente infarto de miocardio (IM) y accidente cerebrovascular), en relación a placebo y a algunos AINEs. Dado que los riesgos cardiovasculares de etoricoxib pueden aumentar con la dosis y la duración del tratamiento, debe utilizarse la dosis diaria eficaz más baja durante el menor tiempo posible. Debe reevaluarse periódicamente la necesidad del paciente de obtener alivio sintomático y la respuesta al tratamiento, especialmente en pacientes con artrosis.

Los pacientes con factores de riesgo significativos para acontecimientos cardiovasculares (p. ej. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes, tabaquismo), sólo deben ser tratados con etoricoxib después de una cuidadosa valoración. Los inhibidores electivos de la COX-2 no son sustitutos del ácido acetilsalicílico en la profilaxis de enfermedades cardiovasculares tromboembólicas debido a su falta de efecto antiagregante plaquetario. Por tanto, no deben interrumpirse los tratamientos antiagregantes plaquetarios.

Efectos renales:

Las prostaglandinas renales pueden desempeñar una función compensatoria en el mantenimiento de la perfusión renal. Por eso, en condiciones de perfusión renal comprometida, la administración de etoricoxib puede producir una reducción de la formación de prostaglandinas y, secundariamente, una reducción del flujo sanguíneo renal, y en consecuencia una alteración de la función renal. Los pacientes con mayor riesgo de presentar esta respuesta son los que padecen de antemano alteraciones significativas de la función renal, insuficiencia cardíaca no compensada o cirrosis. En estos pacientes se debe considerar la monitorización de la función renal. Retención de líquidos, edema e hipertensión.

Como ocurre con otros medicamentos con capacidad conocida para inhibir la síntesis de prostaglandinas, se ha observado retención de líquidos, edema e hipertensión en pacientes tratados con etoricoxib.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Todos los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluido etoricoxib, pueden asociarse con insuficiencia cardíaca congestiva de nueva aparición o recurrente. Para información sobre la respuesta a etoricoxib asociada a la dosis.

Debe tenerse cuidado en los pacientes con historia de insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular izquierda o hipertensión, y en los que presentan edema preexistente por cualquier otra causa. Si hay evidencia clínica de deterioro en el estado de estos pacientes, se deben tomar las medidas adecuadas, incluso suspender el tratamiento con etoricoxib.

Etoricoxib puede asociarse con hipertensión más frecuente y grave que la asociada a algunos otros AINEs e inhibidores selectivos de la COX-2, especialmente a dosis altas. Por tanto, antes de empezar el tratamiento con etoricoxib debe controlarse la hipertensión y se debe prestar especial atención al control de la presión arterial durante el tratamiento con etoricoxib. Se debe vigilar la presión arterial durante las dos semanas después de iniciar el tratamiento y después periódicamente. Si la presión arterial aumenta significativamente, deberá considerarse un tratamiento alternativo.

Efectos hepáticos

Se han comunicado elevaciones de la alanina aminotransferasa (ALT) y/o la aspartato aminotransferasa (AST) (aproximadamente tres o más veces el límite superior de la normalidad) en aproximadamente el 1 % de los pacientes en ensayos clínicos tratados hasta durante un año con etoricoxib 30, 60 y 90 mg al día. Cualquier paciente con síntomas y/o signos que sugieran disfunción hepática, o del que se haya obtenido una prueba funcional hepática anómala, debe ser vigilado. Si aparecen signos de insuficiencia hepática, o si se detectan pruebas funcionales hepáticas anómalas persistentes (tres veces el límite superior de la normalidad), se debe interrumpir el tratamiento con etoricoxib.

General

Si durante el tratamiento, los pacientes empeoran en cualquiera de las funciones del organismo descritas anteriormente, se deberán tomar las medidas adecuadas y se deberá considerar la interrupción del tratamiento con etoricoxib. Debe mantenerse la adecuada supervisión médica cuando etoricoxib se utiliza en personas de edad avanzada y en pacientes con disfunción renal, hepática o cardíaca. Se debe tener precaución cuando se inicie el tratamiento con etoricoxib en pacientes con deshidratación. Es aconsejable rehidratar a los pacientes antes de empezar el tratamiento con etoricoxib. Se han comunicado muy raramente reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tóxica en asociación con el uso de AINEs y algunos inhibidores selectivos de la COX-2, durante el seguimiento postcomercialización.

Parece ser que los pacientes tienen más riesgo de sufrir estos acontecimientos al inicio del tratamiento, con la aparición del acontecimiento produciéndose a lo largo del primer mes de tratamiento, en la mayoría de los casos. Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad graves (como anafilaxia y angioedema) en pacientes recibiendo etoricoxib. Se ha asociado a algunos inhibidores selectivos de la COX-2 con un mayor riesgo de reacciones cutáneas en pacientes con antecedentes de alergia a cualquier fármaco. Etoricoxib debe dejar de administrarse a la primera aparición de erupción cutánea, lesiones en las mucosas o cualquier signo de hipersensibilidad.

Etoricoxib puede enmascarar la fiebre y otros signos de inflamación. Se debe tener precaución cuando se administra concomitantemente etoricoxib con warfarina u otros anticoagulantes orales. No se recomienda el uso de etoricoxib, como el de cualquier especialidad farmacéutica con capacidad conocida para inhibir la ciclooxigenasa/síntesis de prostaglandina, en mujeres que intenten concebir.

Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre embarazos expuestos a etoricoxib. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Se desconocen los riesgos potenciales en humanos durante el embarazo.

Etoricoxib, al igual que otras especialidades farmacéuticas que inhiben la síntesis de prostaglandinas, puede causar inercia uterina y cierre prematuro del conducto arterioso durante el último trimestre. Etoricoxib está contraindicado en el embarazo. Si una mujer se queda embarazada durante el tratamiento, se debe interrumpir el tratamiento con etoricoxib.

Lactancia

Se desconoce si etoricoxib se excreta en la leche materna. Etoricoxib se excreta en la leche de ratas lactantes. No se recomienda el uso de etoricoxib durante la lactancia.

Fertilidad: No se recomienda el uso de etoricoxib, ni el de cualquier fármaco con capacidad conocida para inhibir la COX-2, en mujeres que intenten concebir.

En caso se desarrollan signos o síntomas de alergia se deberá suspender el tratamiento y acudir de manera inmediata al médico.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hidrocodona puede causar confusión e incremento de la sedación en los ancianos. Se recomienda iniciar con la dosis más baja posible y hacer monitorización continua de su estado general.

Debe utilizarse con precaución en pacientes con hipotiroidismo, enfermedad de Addison, hipertrofia prostática o constricción uretral.

En pacientes con enfermedad renal o hepática se recomienda hacer vigilancia y/o monitorización de los efectos de la terapia sobre estos órganos.

El riesgo de reacciones tóxicas puede ser mayor en pacientes con alteración de la función renal como consecuencia de la acumulación del compuesto original y/o sus metabolitos en plasma.

Hidrocodona suprime el reflejo de la tos por lo que debe administrarse con precaución en postoperatorios de pacientes con enfermedad pulmonar.

Hidrocodona puede impedir la capacidad mental y/o física requerida para el desempeño de tareas potencialmente peligrosas tales como conducir un vehículo u operar máquinas.

No se recomienda realizar estas actividades mientras se encuentre bajo tratamiento con este medicamento. Los pacientes consumiendo narcóticos, antihistamínicos, antipsicóticos, agentes ansiolíticos u otros depresores del Sistema Nervioso Central (SNC) (incluyendo alcohol) de forma concomitante con Hidrocodona, pueden presentar mayor depresión del SNC. Cuando se contempla terapia combinada la dosis de uno o ambos agentes debe reducirse.

Aún no se dispone de datos o estudios concluyentes adecuados que permitan determinar si Hidrocodona tiene potencial carcinogénico, mutagénico o sobre la fertilidad. Bebés que nacieron de madres que habían consumido opioides regularmente antes del parto serían físicamente dependientes.

Los signos de abstinencia incluyen irritabilidad y llanto excesivo, temblores, reflejos hiperactivos, tasa respiratoria aumentada, heces incrementadas, estornudos, bostezos, vómito y fiebre. La administración de este producto a la gestante poco antes del parto puede conducir a depresión respiratoria en el neonato.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes sensibles o en aquellos que hayan ingerido dosis altas, Hidrocodona puede producir depresión respiratoria relacionada con la dosis por la acción directa sobre el tallo cerebral centro respiratorio del cuerpo.

Hidrocodona puede afectar el centro que controla el ritmo respiratorio produciendo respiración irregular. Los efectos depresores respiratorios de los narcóticos y su capacidad para elevar la presión del fluido cerebroespinal pueden aumentar en presencia de trauma craneoencefálico o incremento preexistente de la presión intracraneal. Su efecto puede enmascarar el curso clínico de pacientes con alteración o enfermedad cerebral y el diagnóstico o curso clínico de pacientes con condiciones abdominales agudas.

Hidrocodona se clasifica como una sustancia controlada puesto que puede generar mal uso y/o abuso. Los pacientes deben consumir el medicamento solamente según la prescripción médica. Evitar su uso en pacientes con tendencia adictiva.

Reacciones adversas:

Etoricoxib:

En estudios clínicos realizados en pacientes tratados con 30 mg, 60 mg o 90 mg de etoricoxib, hasta la dosis recomendada, durante un periodo de hasta 12 semanas; en los estudios del Programa MEDAL durante 9 de 19 un periodo de hasta tres años y medio; en estudios a corto plazo en dolor agudo durante un periodo de hasta 7 días; o en la experiencia tras la comercialización, se comunicaron las siguientes reacciones adversas, con una incidencia mayor que placebo en pacientes con artrosis, artritis reumatoide, lumbago crónico o espondilitis anquilosante (ver Tabla 1 a continuación)

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacciones adversas	Categoría de la frecuencia*
Infecciones e infestaciones	osteitis alveolar	Frecuentes
	gastroenteritis, infección respiratoria alta, infección del tracto urinario	Poco frecuentes

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos de la sangre y del sistema linfático	anemia (principalmente asociada a sangrado gastrointestinal), leucopenia, trombocitopenia	Poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	hipersensibilidad $\pm$ β	Poco frecuentes
	angioedema/reacciones anafilácticas / anafilactoides incluyendo shock $\pm$	Raras
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	edema/retención de líquidos	Frecuentes
	apetito aumentado o disminuido, ganancia de peso	Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos	ansiedad, depresión, disminución de la agudeza mental, alucinaciones $\pm$	Poco frecuentes
	confusión $\pm$, inquietud $\pm$	Raras
Trastornos del sistema nervioso	mareo, cefalea	Frecuentes
	disgeusia, insomnio, parestesias/hipoestesia, somnolencia	Poco frecuentes
Trastornos oculares	visión borrosa, conjuntivitis	Poco frecuentes
Trastornos del oído y del laberinto	acúfenos, vértigo	Poco frecuentes
Trastornos cardiacos	palpitaciones, arritmia $\pm$	Frecuentes
	fibrilación auricular, taquicardia $\pm$, insuficiencia cardiaca congestiva, cambios inespecíficos en el ECG, angina de pecho $\pm$, infarto de miocardio $\S$	Poco frecuentes
Trastornos vasculares	hipertensión	Frecuentes

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	rubefacción, accidente cerebrovascular§, accidente isquémico transitorio, crisis hipertensiva‡, vasculitis‡	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	broncoespasmo‡	Frecuentes
	tos, disnea, epistaxis	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	dolor abdominal	Muy frecuentes
	estreñimiento, flatulencia, gastritis, ardor de estómago/reflujo ácido, diarrea, dispepsia/malestar epigástrico, náuseas, vómitos, esofagitis, úlcera bucal	Frecuentes
	distensión abdominal, cambio en el patrón del movimiento intestinal, boca seca, úlcera gastroduodenal, úlceras pépticas incluyendo perforación y sangrado gastrointestinal, síndrome del intestino irritable, pancreatitis‡	Poco frecuentes
Trastornos hepatobiliares	ALT elevada, AST elevada	Frecuentes
	hepatitis‡	Raras
	insuficiencia hepática‡, ictericia‡	Raras‡
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	equimosis	Frecuentes
	edema facial, prurito, erupción, eritema‡, urticaria‡	Poco frecuentes

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	síndrome de Stevens-Johnson‡, necrosis epidérmica tóxica‡, erupción fija medicamentosa‡	Raras†
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	calambre/espasmo muscular, dolor musculoesquelético/rigidez musculoesquelética	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios	proteinuria, creatinina elevada en suero, fallo renal/insuficiencia renal‡	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	astenia/ fatiga, enfermedad tipo gripal	Frecuentes
	dolor torácico	Poco frecuentes
Exploraciones complementarias	nitrógeno uréico elevado en sangre, creatinfosfoquinasa aumentada, hiperpotasemia, ácido úrico aumentado	Poco frecuentes

*Categoría de la frecuencia: definida para cada experiencia adversa según la incidencia notificada en la base de datos de ensayos clínicos: 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 ($< 1/10.000$).

‡ Se identificó esta reacción adversa a través de la vigilancia tras la comercialización. Su frecuencia notificada se ha estimado en base a la frecuencia más alta observada entre los datos de los ensayos clínicos combinados por indicación y por dosis aprobada.

†La categoría de la frecuencia “Raras” se definió según la guía sobre el Resumen de las Características del Producto (RCP) (rev. 2, Sept 2009) en base a un límite superior estimado del 95% de intervalo de confianza

Acta No. 15 de 2020 SEM

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(1) 2948700

www.invima.gov.co





para 0 acontecimientos dado el número de pacientes tratados con Arcoxia en el análisis de los datos Fase III combinados por dosis e indicación (n=15.470).

β Hipersensibilidad incluye los términos "alergia", "alergia a medicamentos", "hipersensibilidad a fármaco", "hipersensibilidad", "hipersensibilidad NEOM", "reacción de hipersensibilidad" y "alergia no especificada".

§ Mediante el análisis de los estudios clínicos a largo plazo, controlados con placebo y con tratamiento activo, se ha asociado a los inhibidores selectivos de la COX-2 con un mayor riesgo de acontecimientos arteriales tromboticos graves, incluyendo infarto de miocardio e ictus. Según datos existentes, el aumento absoluto del riesgo para estos acontecimientos es poco probable que supere el 1% al año (poco frecuentes).

Los principales eventos adversos presentados por los opioides son sensación de mareo, sedación, náuseas y vómito.

Otros eventos adversos reportados asociados a la sobredosificación y administración prolongada son:

- SNC: somnolencia, confusión, letargia, impedimento del desempeño físico y mental, ansiedad, miedo, disforia, dependencia psíquica, cambios de humor.
- Gastrointestinal: estreñimiento.
- Genitourinario: espasmo uretral, espasmo de esfínteres vesicales y retención urinaria.
- Sistema respiratorio: Depresión respiratoria.
- Sentidos especiales: pérdida permanente de la audición.

Dermatológicas: sarpullido, prurito

Interacciones:

Interacciones farmacodinámicas

Anticoagulantes orales: en sujetos estabilizados con un tratamiento crónico con warfarina, la administración de 120 mg diarios de etoricoxib se asoció a un aumento aproximado del

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



13 % del índice de 6 de 19 tiempo de protrombina INR (International Normalised Ratio). Por consiguiente, en los pacientes tratados con anticoagulantes orales debe monitorizarse minuciosamente el tiempo de protrombina INR, especialmente en los primeros días tras el inicio de tratamiento con etoricoxib o tras el cambio de dosis de etoricoxib.

Diuréticos, inhibidores de la ECA y antagonistas de la angiotensina II: los AINEs pueden reducir el efecto de los diuréticos y de otros fármacos antihipertensivos. En algunos pacientes con función renal comprometida (p. ej., pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con la función renal comprometida), la administración conjunta de un inhibidor de la ECA o un antagonista de los receptores de la angiotensina II y agentes que inhiben la ciclooxigenasa puede dar lugar a un mayor deterioro de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, que es generalmente reversible. Estas interacciones se deben considerar en pacientes que toman etoricoxib concomitantemente con inhibidores de la ECA o antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Por tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en personas de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y debe considerarse la vigilancia de la función renal después de iniciar el tratamiento concomitante, y, en lo sucesivo, periódicamente.

Ácido acetilsalicílico: en un estudio en sujetos sanos, en el estado estacionario, etoricoxib 120 mg una vez al día no tuvo efecto sobre la actividad antiplaquetaria del ácido acetilsalicílico (81 mg una vez al día). Etoricoxib puede utilizarse concomitantemente con ácido acetilsalicílico a las dosis utilizadas para la profilaxis cardiovascular (dosis baja de ácido acetilsalicílico). Sin embargo, la administración concomitante de dosis bajas de ácido acetilsalicílico con etoricoxib puede dar lugar a un mayor número de úlceras gastrointestinales u otras complicaciones en comparación con el uso de etoricoxib solo.

No se recomienda la administración concomitante de etoricoxib con dosis de ácido acetilsalicílico superiores a las de la profilaxis cardiovascular o con otros AINEs.

Ciclosporina y tacrolimus: aunque esta interacción no se ha estudiado con etoricoxib, la administración conjunta de ciclosporina o tacrolimus con cualquier AINE puede aumentar el efecto nefrotóxico de ciclosporina o tacrolimus. Debe monitorizarse la función renal cuando etoricoxib y cualquiera de estos fármacos se usan en combinación. Interacciones farmacocinéticas El efecto de etoricoxib sobre la farmacocinética de otros fármacos Litio: los AINEs disminuyen la excreción renal de litio y por tanto aumentan los niveles plasmáticos de litio.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Puede ser necesario vigilar estrechamente el litio sanguíneo y ajustar la dosis de litio mientras se esté tomando la combinación y cuando se interrumpa el AINE. Metotrexato: dos estudios investigaron los efectos de etoricoxib 60, 90 ó 120 mg, administrado una vez al día durante siete días en pacientes que recibían dosis de metotrexato de 7,5 a 20 mg una vez a la semana para la artritis reumatoide. Etoricoxib a 60 y 90 mg no tuvo efecto sobre las concentraciones plasmáticas de metotrexato o el aclaramiento renal. En un estudio, etoricoxib 120 mg no tuvo efecto, pero en el otro estudio, etoricoxib 120 mg aumentó las concentraciones plasmáticas de metotrexato en un 28% y redujo el aclaramiento renal de metotrexato en un 13%. Se recomienda monitorizar adecuadamente la toxicidad relacionada con metotrexato cuando se administra concomitantemente etoricoxib y metotrexato.

Anticonceptivos orales: Etoricoxib 60 mg administrado concomitantemente con un anticonceptivo oral que contenía 35 microgramos de etinilestradiol (EE) y 0,5 a 1 mg de noretisterona durante 21 días aumentó el AUC_{0-24h} del estado estacionario del EE en un 37%. Etoricoxib 120 mg administrado con el mismo anticonceptivo oral, concomitantemente o separados por un intervalo de 12 horas, aumentó el AUC_{0-24h} del estado estacionario del EE del 50 al 60%. Debe considerarse este aumento en la concentración de EE cuando se elija un anticonceptivo oral para utilizar con etoricoxib. Un aumento en la exposición de EE puede incrementar la incidencia de acontecimientos adversos asociados a anticonceptivos orales (p. ej., acontecimientos tromboembólicos venosos en mujeres de riesgo). 7 de 19 Terapia hormonal sustitutiva (THS): la administración de etoricoxib 120 mg con terapia hormonal sustitutiva que contenía estrógenos conjugados (0,625 mg de Premarin) durante 28 días, aumentó el AUC_{0-24h} medio del estado estacionario de la estrona (41%), equilina (76%) y 17-β- estradiol (22%) no conjugados. No se ha estudiado el efecto de las dosis crónicas recomendadas de etoricoxib (30, 60 y 90 mg).

Los efectos de etoricoxib 120 mg sobre la exposición (AUC_{0-24h}) a estos componentes estrogénicos de Premarin fue menos de la mitad de la observada cuando Premarin se administró solo, y la dosis se aumentó de 0,625 a 1,25 mg. Se desconoce el significado clínico de estos aumentos y no se estudiaron dosis superiores de Premarin en combinación con etoricoxib. Se deben tener en consideración estos aumentos de la concentración estrogénica al elegir terapia hormonal postmenopáusica para usar con etoricoxib, porque el aumento en la exposición estrogénica podría aumentar el riesgo de acontecimientos adversos asociados a la terapia hormonal sustitutiva.

Prednisona/prednisolona: en estudios de interacción farmacológica, etoricoxib no tuvo efectos clínicamente importantes en la farmacocinética de prednisona/prednisolona.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Digoxina: etoricoxib 120 mg administrado una vez al día durante 10 días a voluntarios sanos no alteró el AUC_{0-24h} plasmático del estado estacionario o la eliminación renal de digoxina. Hubo un aumento en la C_{max} de digoxina (aproximadamente del 33%). Este aumento no es generalmente importante para la mayoría de los pacientes. Sin embargo, los pacientes con un alto riesgo de presentar toxicidad por digoxina deben ser monitorizados cuando se administren concomitantemente etoricoxib y digoxina. Efecto de etoricoxib sobre fármacos metabolizados por sulfotransferasas Etoricoxib es un inhibidor de la actividad de la sulfotransferasa humana, particularmente la SULT1E1, y se ha demostrado que aumenta las concentraciones séricas de etinilestradiol. Mientras que el conocimiento sobre los efectos de múltiples sulfotransferasas es actualmente limitado, y las consecuencias clínicas para muchos fármacos todavía están siendo investigadas, puede ser prudente tener precaución cuando se administre etoricoxib concomitantemente con otros fármacos que sean metabolizados principalmente por sulfotransferasas humanas (p. ej., salbutamol oral y minoxidil).

Efecto de etoricoxib sobre fármacos metabolizados por isoenzimas del CYP Según los estudios in vitro, no cabe esperar que etoricoxib inhiba los citocromos P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4. En un estudio en sujetos sanos, la administración diaria de etoricoxib 120 mg no alteró la actividad del CYP3A4 hepático, determinada por la prueba del aliento con eritromicina. Efectos de otros fármacos sobre la farmacocinética de etoricoxib

La vía principal del metabolismo de etoricoxib es dependiente de las enzimas CYP. El CYP3A4 parece contribuir al metabolismo de etoricoxib in vivo. Los estudios in vitro indican que el CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 y CYP2C19 también pueden catalizar la principal vía metabólica, pero, cuantitativamente, sus funciones no se han estudiado in vivo. Ketoconazol: ketoconazol, un inhibidor potente del CYP3A4, administrado a voluntarios sanos, a dosis de 400 mg una vez al día durante 11 días, no tuvo ningún efecto clínicamente importante en la farmacocinética de la dosis única de 60 mg de etoricoxib (aumento del AUC del 43%). Voriconazol y Miconazol: la administración conjunta de voriconazol oral o gel oral de miconazol para uso tópico, inhibidores potentes del CYP3A4, con etoricoxib causó un ligero aumento en la exposición a etoricoxib, pero no se considera clínicamente significativo según los datos publicados. Rifampicina: la administración conjunta de etoricoxib con rifampicina, un inductor potente de las enzimas del CYP, produjo una disminución del 65% en las concentraciones plasmáticas de etoricoxib. Esta interacción podría producir la reaparición de los síntomas cuando etoricoxib se administra conjuntamente con rifampicina. Mientras que esta información podría sugerir un aumento de la dosis, no se han estudiado dosis de etoricoxib superiores a las mencionadas para cada

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

indicación en combinación con rifampicina, y por tanto no se recomiendan. Antiácidos: los antiácidos no afectan a la farmacocinética de etoricoxib de forma clínicamente relevante.

No se recomienda la administración concomitante con otros depresores del sistema nervioso central: ansiolíticos, sedantes, hipnóticos, antidepresivos, algunos fármacos antipsicóticos, algunos anticonvulsivantes, otros agonistas opioides, relajantes musculares con efectos sedantes, antihistamínicos, entre otros.

Se debe tener precaución al administrar en compañía de fármacos inhibidores del citocromo P450 CYP3A4 ya que podría reducir el metabolismo de la Hidrocodona y en consecuencia incrementar sus concentraciones y eventos adversos. Se encuentran amiodarona, atazanavir, darunavir, ritonavir, efavirenz, saquinavir, tamoxifeno, quinolonas, macrólidos, fluconazol, fluoxetina, sertralina, itraconazol, ketoconazol, imatinib, indinavir, nifedipina, diltiazem, verapamilo, cloranfenicol, danazol, Jugo de Pomelo o Toronja, entre otros.

De manera inversa, fármacos inductores hepáticos (como p. ej. algunos anticonvulsivantes) podrían reducir las concentraciones y por consiguiente la efectividad de Hidrocodona.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Mayores de 18 años.

1 tableta al día

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. 2020003172 emitido mediante Acta No. 25 de 2019 numeral 3.1.4.2, con el fin de continuar con 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 aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

Acta No. 15 de 2020 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

3.1.4.2. MATERNA® DHA.

Expediente : 20165614
Radicado : 20191122936 / 20201084032
Fecha : 08/05/2020
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:

Acta No. 15 de 2020 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

Conocida hipersensibilidad a los componentes o derivados de producto marinos.
Contiene derivados de pescado
No exceder la dosis diaria recomendada

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 presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020001713 emitido mediante Acta No. 24 de 2019 numeral 3.1.4.5, en el sentido de allegar la justificación terapéutica para la asociación propuesta, con el fin de continuar con 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 en respuesta al auto emitido mediante Acta No. 24 de 2019 SEM, numeral 3.1.4.5., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que la argumentación presentada por el interesado no controvierte el concepto del Acta No. 24 de 2019 SEM, numeral 3.1.4.5, en cuanto al uso de multivitamínicos en mujeres embarazadas; por tanto, ratifica el concepto emitido en el Acta No. 12 de 2020 SEM, numeral 3.4.3., y recomienda negar el producto de la referencia como medicamento.

Acta No. 15 de 2020 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

3.1.4.3. GAVISCON INFANTIL

Expediente : 20169593
Radicado : 20191179212 / 20201092506
Fecha : 26/05/2020
Interesado : RB (Health) Colombia S.A.S

Composición:

Cada sachet on 0.65 g de polvo contiene 225 mg de Alginato de Sodio + 87.5 mg de Alginato de Magnesio

Forma farmacéutica: Polvo

Indicaciones:

Gaviscon® Infantil está indicado como auxiliar para el tratamiento de reflujo gastroesofágico en bebés de 1 a 24 meses.

Contraindicaciones:

No usar Gaviscon® Infantil en caso de:

Hipersensibilidad al alginato de sodio, alginato de magnesio o cualquiera de los componentes de la fórmula.

En bebés con casos conocidos de obstrucción intestinal y/o diarrea.

No debe usarse en situaciones en las que es probable una pérdida excesiva de agua, fiebre, diarrea, vómito o temperatura elevada.

No usar Gaviscon® Infantil en bebés con gastroenteritis, insuficiencia renal conocida o sospechada, ya que el contenido de sodio (aprox. 23.9 mg o 1.04 mmol por dosis) puede aumentar el riesgo de hipernatremia

Precauciones y advertencias:

Este medicamento contiene manitol. Puede producir efecto laxante leve.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





Se debe realizar una revisión médica del bebé 7 días después de iniciar el tratamiento o antes si los síntomas empeoran, así como si se presentan cambios en la consistencia y frecuencia de las evacuaciones (diarrea / estreñimiento).

No se administre Gaviscon® Infantil más de seis veces en un período de 24 horas.
No ha sido establecido el empleo seguro y eficaz de Gaviscon® Infantil en menores de 1 mes. No se utilice en prematuros.
No se administre Gaviscon® Infantil en niños mayores de 24 meses de edad, adultos o ancianos.
No debe ser empleado cuando se trate a bebés con una insuficiencia conocida o sospechada de la función renal.
No es necesario ajustar la dosis en bebés con insuficiencia hepática.

Ingesta accidental y sobredosis.

La sobredosis con Gaviscon® Infantil puede llevar a la formación de una masa intragástrica (por acumulación del alginato).

Manejo de sobredosis:

En caso de sobredosis, consulte a su médico para el tratamiento más adecuado

Reacciones adversas:

El uso de Gaviscon® Infantil puede causar: hipersensibilidad (reacciones anafilácticas, prurito, erupción cutánea y urticaria), estreñimiento, diarrea, obstrucción intestinal, flatulencia, distensión abdominal y acumulación de alimento y/o medicamento no digerido (bezoar).

Interacciones:

Medicamentos:

Especial cuidado para los bebés que se encuentren bajo un tratamiento médico o que estén próximos a recibir alguno.

Alimentos:

No debe usarse con agentes espesantes o preparaciones de fórmula para bebés que contengan un agente espesante (se recomienda ver etiqueta de la fórmula infantil) ya que esto podría provocar un espesamiento excesivo del contenido del estómago.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

En caso de no estar seguro para ambos casos, consultar con su médico antes de administrar Gaviscon® Infantil.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Abra el (los) sobre(s) y mezcle el contenido en agua o fórmula (preparada) inmediatamente antes de usarlo como se indica a continuación:

Este producto está indicado para bebés de 1 a 24 meses. Se requiere supervisión médica para bebés de 1 a 12 meses.

- Bebés con menos de 4.5 kg: use 1 sobre.
- Bebés de 4.5 kg o más: use 2 sobres.

Hecha la mezcla, el producto debe ser administrado inmediatamente.

Bebés alimentados con fórmula para lactantes:

1. Mezcle cada sobre con 115 ml (4 oz fl) de fórmula (preparada) en el biberón.
2. Agite bien.
3. Alimento de forma normal.

Bebés alimentados con leche materna de 1 a 24 meses.

1. Mezcle cada sobre con 5 ml (1 cucharadita) de agua hervida y enfriar hasta que se forme una pasta suave.
2. Agregue otros 10 ml (2 cucharaditas) de agua hervida, enfriar y mezcle.

Para los bebés menores de 12 meses, se recomienda administrar Gaviscon® Infantil durante la alimentación al seno o al administrarle otros alimentos con una cuchara o un biberón.

Para los bebés mayores de 12 meses, se recomienda administrar Gaviscon® Infantil al final de cada comida con una cuchara o un biberón.

Agítese bien antes de usar.

Acta No. 15 de 2020 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

No se administre Gaviscon® Infantil más de seis veces en un período de 24 horas. No exceder la dosis recomendada.

Condición de venta: Venta libre

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020002583 emitido mediante Acta No. 26 del 2019 numeral 3.1.4.4, en el sentido de allegar estudios con adecuada metodología, con el fin de continuar con 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 recomienda aceptar el medicamento únicamente con la siguiente información:

Composición:

Cada sachet on 0.65 g de polvo contiene 225 mg de Alginato de Sodio + 87.5 mg de Alginato de Magnesio

Forma farmacéutica: Polvo

Indicaciones: La asociación de alginato de sodio+alginato de magnesio en la presentación solicitada esta indicada como tratamiento de segunda línea en niños 1 a 24 meses con enfermedad por reflujo gastroesofágico comprobada, que no involucre anomalías obstructivas gastrointestinales.

Contraindicaciones:

No usar Gaviscon® Infantil en caso de:

Hipersensibilidad al alginato de sodio, alginato de magnesio o cualquiera de los componentes de la fórmula.

En bebés con casos conocidos de obstrucción intestinal y/o diarrea.

No debe usarse en situaciones en las que es probable una pérdida excesiva de agua, fiebre, diarrea, vómito o temperatura elevada.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

No usar Gaviscon® Infantil en bebés con gastroenteritis, insuficiencia renal conocida o sospechada, ya que el contenido de sodio (aprox. 23.9 mg o 1.04 mmol por dosis) puede aumentar el riesgo de hipernatremia

Precauciones y advertencias:

Este medicamento contiene manitol. Puede producir efecto laxante leve.

Se debe realizar una revisión médica del bebé 7 días después de iniciar el tratamiento o antes si los síntomas empeoran, así como si se presentan cambios en la consistencia y frecuencia de las evacuaciones (diarrea / estreñimiento).

No se administre Gaviscon® Infantil más de seis veces en un período de 24 horas. No ha sido establecido el empleo seguro y eficaz de Gaviscon® Infantil en menores de 1 mes. No se utilice en prematuros.

No se administre Gaviscon® Infantil en niños mayores de 24 meses de edad, adultos o ancianos.

No debe ser empleado cuando se trate a bebés con una insuficiencia conocida o sospechada de la función renal.

No es necesario ajustar la dosis en bebés con insuficiencia hepática.

Ingesta accidental y sobredosis.

La sobredosis con Gaviscon® Infantil puede llevar a la formación de una masa intragástrica (por acumulación del alginato).

Manejo de sobredosis:

En caso de sobredosis, consulte a su médico para el tratamiento más adecuado

Reacciones adversas:

El uso de Gaviscon® Infantil puede causar: hipersensibilidad (reacciones anafilácticas, prurito, erupción cutánea y urticaria), estreñimiento, diarrea, obstrucción intestinal, flatulencia, distensión abdominal y acumulación de alimento y/o medicamento no digerido (bezoar).

Interacciones:

Medicamentos:

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





Especial cuidado para los bebés que se encuentren bajo un tratamiento médico o que estén próximos a recibir alguno.

Alimentos:

No debe usarse con agentes espesantes o preparaciones de fórmula para bebés que contengan un agente espesante (se recomienda ver etiqueta de la fórmula infantil) ya que esto podría provocar un espesamiento excesivo del contenido del estómago.

En caso de no estar seguro para ambos casos, consultar con su médico antes de administrar Gaviscon® Infantil.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Abra el (los) sobre(s) y mezcle el contenido en agua o fórmula (preparada) inmediatamente antes de usarlo como se indica a continuación:

Este producto está indicado para bebés de 1 a 24 meses. Se requiere supervisión médica para bebés de 1 a 12 meses.

- **Bebés con menos de 4.5 kg: use 1 sobre.**
- **Bebés de 4.5 kg o más: use 2 sobres.**

Hecha la mezcla, el producto debe ser administrado inmediatamente.

Bebés alimentados con fórmula para lactantes:

- 4. Mezcle cada sobre con 115 ml (4 oz fl) de fórmula (preparada) en el biberón.**
- 5. Agite bien.**
- 6. Alimento de forma normal.**

Bebés alimentados con leche materna de 1 a 24 meses.

- 3. Mezcle cada sobre con 5 ml (1 cucharadita) de agua hervida y enfriar hasta que se forme una pasta suave.**
- 4. Agregue otros 10 ml (2 cucharaditas) de agua hervida, enfriar y mezcle.**

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Para los bebés menores de 12 meses, se recomienda administrar Gaviscon® Infantil durante la alimentación al seno o al administrarle otros alimentos con una cuchara o un biberón.

Para los bebés mayores de 12 meses, se recomienda administrar Gaviscon® Infantil al final de cada comida con una cuchara o un biberón.

Agítese bien antes de usar.

No se administre Gaviscon® Infantil más de seis veces en un período de 24 horas. No exceder la dosis recomendada.

Evaluar respuesta a las dos semanas de inicio del tratamiento para decidir la continuidad de su uso, y hacer retiros periodicos del medicamento para determinar la duración de la terapia.

Condición de venta: Con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.1.1.0.N20

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

3.1.4.4. ACETATO DE NORETINDRONA 1 mg + ETINILESTRADIOL 20 mcg

Expediente : 20151670
Radicado : 20181195046 / 20191041909 / 20201056486 / 20201056482
Fecha : 10/03/2020
Interesado : Procaps S.A.

Composición:

Cada cápsula contiene 1 mg de Acetato de Noretindrona + 20 mcg de Etinilestradiol + 75 mg de Fumarato Ferroso

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones:

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





Anticonceptivo oral

Contraindicaciones:

Está contraindicado en mujeres que se sepa que tienen las siguientes condiciones:

- Un alto riesgo de enfermedades tromboticas arteriales o venosas. Los ejemplos incluyen mujeres que son conocidas por:
 - Fumar, si tienen más de 35 años.
 - Tienen trombosis venosa profunda o embolia pulmonar, ahora o en el pasado.
 - Tiene hipercoagulopatías heredadas o adquiridas.
 - Tiene enfermedad cerebrovascular.
 - Tiene enfermedad arterial coronaria.
 - Tiene enfermedades del corazón trombogénicas valvulares o trombogénicas (por ejemplo, endocarditis bacteriana subaguda con valvulopatía o fibrilación auricular).
 - Tenga hipertensión no controlada.
 - Tenga diabetes mellitus con enfermedad vascular.
 - Tenga dolores de cabeza con síntomas neurológicos focales o tenga migrañas con aura.
 - Mujeres mayores de 35 años con migrañas.
- Tumores hepáticos, enfermedad benigna o maligna o hepática.
- Sangrado uterino anormal no diagnosticado.
- Embarazo, porque no hay motivo para usar AOC durante el embarazo.
- Cáncer de mama u otro cáncer sensible a estrógeno o progestina, ahora o en el pasado.
- Uso de combinaciones de medicamentos contra la hepatitis C que contienen ombitasvir / paritaprevir / ritonavir, con dasabuvir o sin este, debido a la posibilidad de elevaciones de ALT.

Precauciones y advertencias:

Trastornos tromboticos y otros problemas vasculares

Suspenda su uso:

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si ocurre un evento trombótico arterial o evento tromboembólico venoso (TEV).

Si hay pérdida de visión inexplicable, proptosis, diplopía, papiledema o lesiones vasculares retinianas. Evalúe la trombosis venosa de la retina inmediatamente.

Si es posible, suspenda Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg al menos 4 semanas antes y durante 2 semanas después de una cirugía mayor u otras cirugías que se sabe que tienen un riesgo elevado de TEV y durante la siguiente inmovilización prolongada.

Comience Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg no antes de las 4 semanas después del parto, en mujeres que no estén amamantando. El riesgo de TEV posparto disminuye después de la tercera semana posparto, mientras que el riesgo de ovulación aumenta después de la tercera semana posparto.

El uso de ACO aumenta el riesgo de TEV. Sin embargo, el embarazo aumenta el riesgo de TEV tanto o más que el uso de ACO. El riesgo de TEV en mujeres que usan ACO es de 3 a 9 casos por 10,000 años-mujer. El riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso de un ACO y al reiniciar la anticoncepción oral después de un descanso de 4 semanas o más. El riesgo de enfermedad tromboembólica debido a los ACO desaparece gradualmente después de suspender el uso de ACO.

El uso de ACO también aumenta el riesgo de trombosis arteriales, como apoplejías e infartos de miocardio, especialmente en mujeres con otros factores de riesgo para estos eventos. Se ha demostrado que los ACO aumentan los riesgos relativos y atribuibles de los eventos cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares trombóticos y hemorrágicos). Este riesgo aumenta con la edad, particularmente en mujeres mayores de 35 años que fuman.

Use los ACO con precaución en mujeres con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular.

Enfermedad hepática

Alteración de la función hepática:

No use Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg en mujeres con enfermedad hepática, como hepatitis viral aguda o cirrosis hepática grave (descompensada). Las alteraciones agudas o crónicas de la función hepática pueden requerir la interrupción del uso de ACO hasta que los marcadores de la función hepática vuelvan a la normalidad y se haya excluido la causalidad de los ACO. Suspender Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg si desarrolla ictericia.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tumores del hígado

Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg está contraindicado en mujeres con tumores hepáticos benignos y malignos. Los adenomas hepáticos están asociados con el uso de ACO. Una estimación del riesgo atribuible es de 3,3 casos por cada 100.000 usuarios de ACO. La ruptura de los adenomas hepáticos puede causar la muerte por hemorragia intraabdominal.

Los estudios han demostrado un mayor riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular en usuarios de ACO a largo plazo (> 8 años). Sin embargo, el riesgo de cánceres de hígado en los usuarios de AOC es menos de un caso por cada millón de usuarios.

Riesgo de elevación de la enzima hepática con tratamiento concomitante de hepatitis C

Durante los ensayos clínicos con el régimen combinado de Hepatitis C que contiene ombitasvir / paritaprevir / ritonavir, con o sin dasabuvir, las elevaciones de ALT superiores a 5 veces el límite superior de la normalidad (ULN), incluyendo algunos casos mayores de 20 veces el LSN, fueron significativamente más frecuente en mujeres que usan medicamentos que contienen etinilestradiol, como los ACO. Suspender Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg antes de comenzar la terapia con el régimen de combinación de medicamentos ombitasvir / paritaprevir / ritonavir, con o sin dasabuvir. Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg puede reiniciarse aproximadamente 2 semanas después de completar el tratamiento con el régimen de combinación de medicamentos contra la Hepatitis C.

Presión arterial alta

Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg está contraindicado en mujeres con hipertensión no controlada o hipertensión con enfermedad vascular. Para las mujeres con hipertensión bien controlada, controle la presión arterial y suspenda Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg si la presión arterial aumenta significativamente.

Se ha informado un aumento en la presión sanguínea en mujeres que toman ACO, y este aumento es más probable en mujeres mayores con una duración de uso prolongada. La incidencia de hipertensión aumenta con concentraciones crecientes de progestina.

Enfermedad de la vesícula biliar

Los estudios sugieren un pequeño aumento del riesgo relativo de desarrollar enfermedad de la vesícula biliar entre los usuarios de ACO. El uso de ACO puede empeorar la enfermedad de la vesícula biliar existente. Un historial de colestasis relacionada con ACO predice un aumento del riesgo con el posterior uso de ACO. Las mujeres con antecedentes

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de colestasis relacionada con el embarazo pueden estar en mayor riesgo de colestasis relacionada con ACO.

Carbohidratos y efectos metabólicos de lípidos

Controle cuidadosamente a las mujeres prediabéticas y diabéticas que toman Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg. Los ACO pueden disminuir la tolerancia a la glucosa. Considere un método anticonceptivo alternativo para mujeres con dislipidemias no controladas. Una pequeña proporción de mujeres tendrá cambios adversos de lípidos mientras toman ACO.

Las mujeres con hipertrigliceridemia, o antecedentes familiares de las mismas, pueden tener un mayor riesgo de pancreatitis cuando usan ACO.

Cefalea

Si una mujer que toma Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg desarrolla nuevas cefaleas que son recurrentes, persistentes o graves, evalúe la causa y discontinúe Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg si está indicado.

Considerar la interrupción de Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg en el caso de aumento de la frecuencia o gravedad de la migraña durante el uso de ACO (que puede ser prodrómica de un evento cerebrovascular).

Irregularidades sangrantes y amenorrea

Sangrado y manchas no programadas:

A veces, en pacientes con ACO, se producen hemorragias y manchas no programadas (intracíclicas), especialmente durante los primeros tres meses de uso. Si el sangrado persiste u ocurre después de ciclos previamente regulares, verifique si hay causas tales como embarazo o malignidad. Si se excluyen la patología y el embarazo, las irregularidades hemorrágicas pueden resolverse con el tiempo o con un cambio en un producto anticonceptivo diferente.

Amenorrea y Oligomenorrea

Las mujeres que usan Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg pueden experimentar ausencia de hemorragia por privación, incluso si no están embarazadas.

Algunas mujeres pueden experimentar amenorrea u oligomenorrea después de la interrupción de los AOC, especialmente cuando tal condición era preexistente.

Si el sangrado programado (extracción) no ocurre, considere la posibilidad de un embarazo.

Si el paciente no cumplió con el programa de dosificación prescrito (omitó una o más tabletas activas o comenzó a tomarlas un día después de lo que debería), considere la posibilidad de embarazo en el momento del primer período omitido y tome las medidas de

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



diagnóstico adecuadas. Si el paciente se ha adherido al régimen prescrito y falta dos períodos consecutivos, descarte el embarazo.

Uso antes o durante el embarazo temprano

Numerosos estudios epidemiológicos han revelado que no existe un mayor riesgo de defectos de nacimiento en mujeres que han usado anticonceptivos orales antes del embarazo. Los estudios tampoco sugieren un efecto teratogénico, particularmente en lo que se refiere a anomalías cardíacas y defectos de reducción de extremidades, cuando los anticonceptivos orales se toman inadvertidamente durante el embarazo temprano. Suspender el uso de Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg si se confirma el embarazo.

La administración de ACO para inducir hemorragia por deprivación no se debe utilizar como prueba para el embarazo.

Depresión

Observe cuidadosamente a las mujeres con antecedentes de depresión y suspenda Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg si la depresión vuelve a ser grave.

Carcinoma de la mama y el cuello uterino

Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg está contraindicado en mujeres que actualmente tienen o han tenido cáncer de seno porque el cáncer de mama es hormonalmente sensible. Existe evidencia sustancial de que los ACO no aumentan la incidencia de cáncer de mama. Aunque algunos estudios anteriores han sugerido que los ACO pueden aumentar la incidencia de cáncer de mama, estudios más recientes no han confirmado tales hallazgos. Algunos estudios sugieren que los ACO están asociados con un aumento en el riesgo de cáncer cervical o neoplasia intraepitelial. Sin embargo, existe controversia sobre hasta qué punto estos hallazgos pueden deberse a diferencias en el comportamiento sexual y otros factores.

Efecto en la unión de globulinas:

El componente estrogénico de los ACO puede aumentar las concentraciones séricas de globulina fijadora de tiroxina, globulina transportadora de hormonas sexuales y globulina fijadora de cortisol. Puede ser necesario aumentar la dosis de reemplazo de hormona tiroidea o cortisol.

Monitoreo:

Una mujer que está tomando ACO debe tener una visita anual con su proveedor de atención médica para un control de la presión arterial y para otros cuidados de la salud indicados.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Angioedema hereditario:

En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema.

Cloasma:

El cloasma puede ocurrir ocasionalmente, especialmente en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras toman Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas comunmente reportadas por los usuarios de COC son:

- Sangrado uterino irregular
- Náusea
- Sensibilidad mamaria
- Cefalea.

Experiencia en ensayos clínicos:

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos presentados en esta sección provienen de un ensayo clínico realizado con un régimen de 24 días de acetato de noretindrona 1 mg / etinilestradiol 0,020 mg comprimidos. Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg es bioequivalente a estos comprimidos de acetato de noretindrona / etinilestradiol.

Reacciones adversas frecuentes ($\geq 2\%$ de todos los sujetos):

Las reacciones adversas más comunes informadas por al menos 2% de las 743 mujeres que usaron tabletas de acetato de noretindrona / etinilestradiol fueron las siguientes, en orden decreciente de incidencia: cefalea (6.3%) , candidiasis vaginal (6.1%), náuseas (4.6%), cólicos menstruales (4.4%), sensibilidad mamaria (3.4%), vaginitis bacteriana

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(3.1%), frotis cervical anormal (3.1%), acné (2.7%), oscilaciones en el estado de ánimo (2.2%) y ganancia de peso (2.0%).

Reacciones adversas que conducen a suspender el estudio:

Entre las 743 mujeres que usaron tabletas de acetato de noretindrona/etinilestradiol, 46 mujeres (6,2%) se retiraron debido a un evento adverso. Los eventos adversos que ocurrieron en 3 o más sujetos que llevaron a la interrupción del tratamiento fueron, en orden decreciente: sangrado anormal o irregular (1.3%), náuseas (0.8%), cólicos menstruales (0.5%) y aumento de la presión arterial (0.4%).

Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de un régimen de acetato de noretindrona 1 mg / etinilestradiol 0,020 mg comprimidos. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o evaluar una relación causal con la exposición al fármaco.

- Trastornos vasculares: trombosis / embolia (arteria coronaria, pulmonar, cerebral, vena profunda).
- Trastornos hepatobiliares: colelitiasis, colecistitis, adenoma hepático, hemangioma de hígado.
- Trastornos del sistema inmunitario: reacción de hipersensibilidad.
- Trastornos cutáneos y subcutáneos: alopecia, erupción cutánea (generalizada y alérgica), prurito, decoloración de la piel.
- Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos, dolor abdominal.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: mialgia.
- Trastornos oculares: visión borrosa, discapacidad visual, adelgazamiento de la córnea, cambio en la curvatura corneal (abrupta).
- Infecciones e infestaciones: infección por hongos, infección vaginal.
- Investigaciones: cambio de peso o apetito (aumento o disminución), fatiga, malestar, edema periférico, aumento de la presión arterial.
- Trastornos del sistema nervioso: dolor de cabeza, mareos, migraña, pérdida del conocimiento.
- Trastornos psiquiátricos: cambios de humor, depresión, insomnio, ansiedad, ideación suicida, ataque de pánico, cambios en la libido.
- Trastornos renales y urinarios: síndrome similar a la cistitis.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Sistema reproductivo y trastornos mamarios: cambios en los senos (sensibilidad, dolor, agrandamiento y secreción), síndrome premenstrual, dismenorrea.
- Cardiovascular: dolor de pecho, palpitaciones, taquicardia, infarto de miocardio.

Interacciones:

Consulte la etiqueta del medicamento usado simultáneamente para obtener más información sobre las interacciones con los ACO o la posibilidad de alteraciones enzimáticas.

Efectos de otras drogas en anticonceptivos orales combinados

Sustancias que disminuyen la eficacia de los ACO: Los medicamentos o productos herbales que inducen ciertas enzimas, incluido el citocromo P450 3A4 (CYP3A4), pueden disminuir la efectividad de los ACO o aumentar el sangrado intermenstrual. Algunos medicamentos o productos herbales que pueden disminuir la efectividad de los anticonceptivos hormonales incluyen fenitoína, barbitúricos, carbamazepina, bosentán, felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, rifampicina, topiramato y productos que contienen hierba de San Juan. Las interacciones entre los anticonceptivos orales y otros medicamentos pueden provocar hemorragia intercurrente y / o falla anticonceptiva. Aconseje a las mujeres que utilicen un método anticonceptivo alternativo o un método de respaldo cuando se usan inductores enzimáticos con ACO y que continúen con la anticoncepción de respaldo durante 28 días después de discontinuar el inductor de la enzima para garantizar la confiabilidad anticonceptiva.

Sustancias que aumentan las concentraciones plasmáticas de ACO: la administración conjunta de atorvastatina y ciertos AOC que contienen etinilestradiol aumentan los valores de AUC para el etinilestradiol en aproximadamente un 20%. El ácido ascórbico y el paracetamol pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol, posiblemente por inhibición de la conjugación. Los inhibidores de CYP3A4 como itraconazol o ketoconazol pueden aumentar las concentraciones de la hormona en plasma.

Inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) / virus de la hepatitis C (VHC) e inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos: Se han observado cambios significativos (aumento o disminución) en las concentraciones plasmáticas de estrógeno y progestina en algunos casos de administración conjunta con VIH / Inhibidores de la proteasa HCV o con inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Antibióticos: ha habido informes de embarazo mientras se toman anticonceptivos hormonales y antibióticos, pero los estudios clínicos farmacocinéticos no han demostrado efectos consistentes de los antibióticos en las concentraciones plasmáticas de esteroides sintéticos.

Efectos de los anticonceptivos orales combinados en otras drogas: Los ACO que contienen etinilestradiol pueden inhibir el metabolismo de otros compuestos. Se ha demostrado que los ACO disminuyen significativamente las concentraciones plasmáticas de lamotrigina, probablemente debido a la inducción de la glucuronidación de lamotrigina. Esto puede reducir el control de las convulsiones; por lo tanto, pueden ser necesarios ajustes de dosis de lamotrigina.

Las mujeres en terapia de reemplazo de hormona tiroidea pueden necesitar mayores dosis de hormona tiroidea porque la concentración sérica de globulina fijadora de tiroides aumenta con el uso de ACO.

Uso concomitante con la terapia combinada de VHC: elevación de la enzima hepática
No coadministre Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg con combinaciones de medicamentos contra el VHC que contengan ombitasvir / paritaprevir / ritonavir, con dasabuvir o sin este, debido a la posibilidad de elevaciones de ALT.

Interferencia con pruebas de laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede influir en los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, como factores de coagulación, lípidos, tolerancia a la glucosa y proteínas de unión.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Para lograr la máxima efectividad anticonceptiva, Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg debe tomarse exactamente como se indica. Indique a los pacientes que tomen una cápsula por vía oral a la misma hora todos los días. Las cápsulas deben tomarse en el orden indicado en el blíster. Las cápsulas no se deben omitir ni tomar a intervalos que excedan las 24 horas. Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg puede administrarse independientemente de las comidas.

Cómo comenzar Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indique a la paciente que comience a tomar Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg el primer día de su período menstrual (día 1 de inicio) o el primer domingo después del inicio de su período menstrual (domingo de inicio).

Día 1 de inicio

Durante el primer ciclo de uso de Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg, indique a la paciente que tome una cápsula rosada diariamente, comenzando el primer día (1) de su ciclo menstrual (el primer día de la menstruación es el primer día). Debe tomar una cápsula rosada diariamente durante 24 días consecutivos, seguida de una cápsula de color granate al día los días 25 a 28. Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg debe tomarse en el orden indicado en el paquete a la misma hora todos los días. Indique a la paciente que use un anticonceptivo no hormonal como respaldo durante los primeros 7 días si comienza a tomar Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg un día que no sea el primer día de su ciclo menstrual. Debe considerarse la posibilidad de la ovulación y la concepción antes del inicio de la medicación.

Sunday Start

Durante el primer ciclo de uso de Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg, solicite a la paciente que tome una cápsula rosa todos los días, comenzando el primer domingo después del comienzo de su período menstrual. Deberá tomar una cápsula de cápsulas rosa diariamente durante 24 días consecutivos, seguida de una cápsula de color granate al día los días 25 a 28. Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg debe tomarse en el orden indicado en el paquete a la misma hora todos los días. Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg no debe considerarse efectivo como anticonceptivo hasta después de los primeros 7 días consecutivos de administración del producto. Indique al paciente que use un anticonceptivo no hormonal como respaldo durante los primeros 7 días. Debe considerarse la posibilidad de la ovulación y la concepción antes del inicio de la medicación.

La paciente debe comenzar su próximo y todos los regímenes subsecuentes de 28 días de Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg en el mismo día de la semana en que comenzó su primer régimen, siguiendo el mismo programa. Debería comenzar a tomar sus cápsulas rosadas al día siguiente después de la ingestión de la última cápsula de color granate, independientemente de si se ha producido o no un período menstrual. Cada vez que se inicia un ciclo posterior de Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg después del día posterior a la administración de la última cápsula marrón, la paciente debe

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



usar otro método anticonceptivo hasta que haya tomado una cápsula rosada por día durante 7 días consecutivos.

Para las mujeres posparto que no amamantan o después de un aborto en el segundo trimestre, inicie Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg no antes de las 4 semanas después del parto debido al mayor riesgo de tromboembolismo. Si la paciente comienza Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg después del parto y aún no ha tenido un período, evalúe un posible embarazo e indíquele que use un método anticonceptivo adicional hasta que haya tomado Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg durante 7 días consecutivos.

Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg puede iniciarse inmediatamente después de un aborto o aborto espontáneo en el primer trimestre; si el paciente comienza Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg inmediatamente, no se necesitan medidas anticonceptivas adicionales.

Cambio de otro método hormonal de anticoncepción

Si el paciente está cambiando de un método hormonal combinado como:

- Otra píldora
- Anillo vaginal
- Parche

Indíquele que tome la primera cápsula rosa el día en que habría tomado su próxima píldora de ACO. No debe continuar tomando la tableta de su paquete anticonceptivo anterior, y no debe omitir ningún día entre los paquetes. Si no tiene una hemorragia por privación, descarte el embarazo antes de comenzar con Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg.

Si anteriormente utilizó un anillo vaginal o un parche transdérmico, debería comenzar a usar Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg el día en que reanudó el producto anterior.

Si el paciente está cambiando de un método solo de progestina como:

- Píldora de progestágeno solo
- Implante
- Sistema intrauterino

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- inyección

Ella puede cambiar cualquier día de una píldora solo de progestina; díglele que tome la primera cápsula rosada el día en que habría tomado su siguiente píldora de progestina sola. Ella debe usar un método anticonceptivo no hormonal durante 7 días consecutivos.

Si se cambia de un implante o una inyección, inicie la primera cápsula rosada el día en que venía su próxima inyección o el día de la extracción del implante.

Si se cambia de un DIU, según el momento de la extracción, puede ser necesaria una anticoncepción de respaldo.

Asesoramiento en caso de alteraciones gastrointestinales

Si el paciente vomita o tiene diarrea (entre 3 y 4 horas después de tomar una cápsula rosada), debe seguir las instrucciones de la sección " Qué hacer si olvidó las cápsulas".

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial:

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019001033 emitido mediante Acta No. 37 de 2018 numeral 3.1.4.2, en el sentido de allegar estudios clínicos adicionales que sustenten la relevancia clínica de la presencia de fumarato ferroso en la asociación propuesta, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración

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



3.1.5 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

3.1.5.1. QUTENZA®

Expediente : 20178310
Radicado : 20201058922
Fecha : 13/03/2020
Interesado : Grünenthal Colombiana S.A.

Composición: Cada parche cutáneo contiene 179 mg de Capsaicina

Forma farmacéutica: Parche cutáneo

Indicaciones:

Qutenza® está indicado para el tratamiento de dolor neuropático periférico en adultos, solo o en combinación con otros productos medicinales para el tratamiento del dolor.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Evaluación dérmica

Qutenza® sólo se debe utilizar sobre la piel seca e intacta (sin heridas) no en la cara, por encima de la línea de nacimiento del pelo y/o en la proximidad de las mucosas. En pacientes con neuropatía diabética periférica dolorosa, se debe hacer una evaluación visual detenida de los pies antes de cada aplicación de Qutenza® y en las posteriores visitas a la clínica para detectar lesiones en la piel relacionadas con la neuropatía subyacente e insuficiencia vascular.

Sensibilidad

Se han notificado reducciones de sensibilidad tras la administración de Qutenza®. Las reducciones de sensibilidad suelen ser leves y temporales (incluyendo a estímulos térmicos y estímulos agudos), sin embargo se ha notificado en los estudios clínicos un único caso de hipoestesia permanente en neuropatía diabética dolorosa. Para este caso no se pudo excluir una relación con Qutenza®. Se debe tener precaución en los pacientes con

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sensibilidad reducida en los pies y en aquellos con mayor riesgo de presentar estas alteraciones de sensibilidad. Se debe evaluar clínicamente a todos los pacientes con déficits preexistentes de sensibilidad en búsqueda de signos de pérdida de sensibilidad antes de cada aplicación de Qutenza®. Si se detecta pérdida de sensibilidad o si empeora, se debe reconsiderar el tratamiento con Qutenza®.

Control y manejo de las reacciones en la zona de aplicación

Las reacciones en la zona de aplicación, tales como ardor transitorio en la zona de aplicación, dolor, eritema y prurito son frecuentes o muy frecuentes. Además, se han notificado casos de quemaduras, incluidas quemaduras de segundo grado, en pacientes tratados con los parches de capsaicina. En pacientes que notifiquen dolor intenso, se debe de retirar el parche y examinar la piel por si hubiera una quemadura química.

Exposición involuntaria

Si Qutenza® entra en contacto con alguna zona de la piel que no se desea tratar, se aplicará el gel limpiador durante un minuto y se retirará con una gasa seca para eliminar cualquier resto de capsaicina de la superficie de la piel. Una vez retirado el gel limpiador, se lavará la zona suavemente con agua y jabón. Si aparece ardor en ojos, piel o vías respiratorias, la persona afectada se debe apartar de Qutenza®. Los ojos o las mucosas se lavarán o aclararán con agua. Si aparece disnea, se facilitará la asistencia médica adecuada.

Aumento de la presión arterial

Como consecuencia del aumento del dolor relacionado con el tratamiento, puede producirse una elevación transitoria de la presión arterial ($< 8,0$ mm Hg por término medio) durante el tratamiento con Qutenza® y poco tiempo después de la aplicación. Se vigilará la presión arterial durante el proceso de tratamiento. Para pacientes con hipertensión inestable o mal controlada o con antecedentes de enfermedad cardiovascular se debe sopesar el riesgo de acontecimientos adversos cardiovasculares derivados del posible estrés producido por el procedimiento antes de iniciar el tratamiento con Qutenza®. Se debe prestar especial atención a los pacientes diabéticos con comorbilidad relacionada con enfermedad de las arterias coronarias, hipertensión y neuropatía autonómica cardiovascular.

Molestias relacionadas con el tratamiento

Los pacientes que presentan dolor durante y después de la aplicación del parche se les debe proporcionar tratamiento de soporte, como frío local (compresas frías) o analgésicos orales (por ej.: opioides de acción corta).

Puede que los pacientes que reciben dosis altas de opioides no respondan a opioides orales indicados, cuando se utilizan para el dolor agudo experimentado durante el tratamiento

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con Qutenza® y/o después de su aplicación. Antes de comenzar el tratamiento con Qutenza®, se revisarán de manera exhaustiva los antecedentes del paciente y se dispondrá una estrategia alternativa para reducir el dolor en aquellos pacientes que se sospeche puedan presentar una elevada tolerancia a los opioides.

Gel limpiador

El gel limpiador de Qutenza® contiene butil hidroxianisol, que puede provocar reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto) o irritación de los ojos y membranas mucosas.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron ardor, dolor, eritema y prurito locales y transitorios en la zona de aplicación.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 1 se recogen todas las reacciones adversas que se produjeron con una incidencia superior a la observada en el grupo de control y en más de un paciente en los ensayos clínicos controlados realizados en pacientes con neuralgia postherpética (PHN), neuropatía dolorosa asociada al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-PN) y neuropatía diabética periférica dolorosa (PDN), clasificadas por órganos y sistemas y por frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Tabla de reacciones adversas

Clasificación por órganos/sistemas y	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	
Poco frecuentes	Herpes zóster

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Sensación de ardor
Poco frecuentes	Disgeusia, hipoestesia
Trastornos oculares	
Poco frecuentes	Irritación ocular
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes	Bloqueo auriculoventricular (AV) de primer grado, taquicardia, palpitaciones
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	Tos
Poco frecuentes	Irritación de garganta
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	Dolor en las extremidades, Calambres musculares
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Dolor en la zona de aplicación, eritema en la zona de aplicación

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Frecuentes	Prurito en la zona de aplicación, pápulas en la zona de aplicación, vesículas en la zona de aplicación, edema en la zona de aplicación, hinchazón en la zona de aplicación, sequedad en la zona aplicación, edema periférico
Poco frecuentes	Urticaria en la zona de aplicación, parestesia en la zona de aplicación, dermatitis en la zona de aplicación, hiperestesia en la zona de aplicación, inflamación en la zona de aplicación, reacción en la zona de aplicación, irritación en la zona de aplicación, hematoma en la zona de aplicación
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	Presión arterial elevada
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Frecuencia no conocida	Quemaduras de segundo grado, exposición accidental (incluidos dolor ocular, irritación ocular y de garganta y tos)

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Las reacciones adversas fueron transitorias, normalmente de intensidad leve a moderada, y se resolvieron espontáneamente. En ensayos controlados, la tasa de abandono debida a reacciones adversas fue del 2 % en los pacientes tratados con Qutenza® y del 0,9 % en los tratados con el producto control.

Se han detectado alteraciones leves y transitorias en la detección térmica (1°C a 2°C) y

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en la sensibilidad profunda en el lugar de aplicación de Qutenza® en ensayos clínicos realizados con voluntarios sanos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una monitorización continua de la relación riesgo/beneficio del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas

Interacciones:

No se han realizado estudios formales de interacción con otros medicamentos, debido a que se ha demostrado que la absorción sistémica de Qutenza® es escasa y transitoria.

Vía de administración: Tópica

Dosificación y Grupo etario:

El parche cutáneo Qutenza® debe ser administrado por un médico o por un profesional de la salud bajo la supervisión de un médico.

Posología

El parche cutáneo se debe aplicar en las zonas cutáneas más dolorosas (utilizando un máximo de 4 parches). El médico o profesional de la salud delimitará la zona dolorosa y la marcará en la piel. Qutenza® se debe aplicar sobre la piel intacta, no irritada y seca; se dejará colocado 30 minutos en los pies (p. ej., para la neuropatía asociada a la infección por VIH o la neuropatía diabética periférica dolorosa) y 60 minutos en otras localizaciones (p. ej., neuralgia postherpética). El tratamiento con Qutenza® se podrá repetir cada 90 días en caso necesario si el dolor persiste o reaparece.

La experiencia clínica sugiere que un cierto porcentaje de pacientes podría beneficiarse de la repetición del tratamiento de Qutenza® antes de los 90 días (ver también la sección 5.1); sin embargo, se debe observar un intervalo mínimo de 60 días entre los tratamientos de Qutenza®.

El área de tratamiento puede ser pre-tratada con un anestésico tópico o se puede administrar un analgésico vía oral al paciente antes de aplicar Qutenza®, para reducir las posibles molestias propias de la aplicación. El anestésico tópico debe cubrir toda la zona

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

de tratamiento con Qutenza® más un perímetro de 1 a 2 cm. En los ensayos clínicos, los pacientes recibieron pretratamiento con lidocaína tópica (4%), lidocaína (2,5%)/prilocaína (2,5%) tópica o con 50 mg de tramadol vía oral. Los anestésicos tópicos se debe eliminar antes de la aplicación de Qutenza® y la piel debe quedar completamente limpia y seca.

Insuficiencia renal y/o hepática

No se requiere ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal o hepática

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Qutenza® en niños desde el nacimiento hasta los 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Sólo para uso cutáneo.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar este medicamento

Se recomienda administrar Qutenza® en una zona bien ventilada.

Se deben utilizar guantes de nitrilo en todo momento para manipular Qutenza® y limpiar las zonas de tratamiento. NO se deben emplear guantes de látex, ya que no proporcionan la protección adecuada.

Se recomienda el uso de una mascarilla y gafas de protección, en particular durante la aplicación y retirada del parche.

Se deben tomar estas precauciones para evitar el contacto accidental con los parches u otros materiales que hayan estado en contacto con las zonas tratadas. Esto puede producir eritema y una sensación de quemazón transitorios (las mucosas son especialmente sensibles), dolor ocular, irritación ocular y de garganta y tos.

Los parches no se deben aplicar cerca de los ojos ni de las mucosas.

En caso necesario, se cortará el pelo de la zona afectada para mejorar la adherencia del parche (no afeite la zona). Las zonas de tratamiento se deben lavar cuidadosamente con agua y jabón. Una vez que se ha retirado el pelo y se ha lavado la zona, hay que secar bien la piel.

Instrucciones de uso

Acta No. 15 de 2020 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





Qutenza® es un parche de un solo uso y puede cortarse para ajustarlo al tamaño y la forma de la zona a tratar. Qutenza® se debe cortar antes de retirar la lámina protectora. La lámina protectora NO se debe retirar hasta el momento previo a la aplicación. La lámina lleva un corte diagonal para facilitar su retirada. Despegue y doble una parte de la lámina protectora y coloque la cara adhesiva del parche impreso sobre la zona de tratamiento. Sujete el parche para que no se mueva. La lámina protectora se retira lenta y de forma cuidadosa por debajo del parche con una mano y al mismo tiempo se alisa el parche sobre la piel con la otra para asegurar que el parche queda completamente en contacto con la piel, sin burbujas de aire ni humedad.

En el tratamiento de los pies, los parches de Qutenza® se pueden envolver alrededor de la superficie dorsal, lateral y plantar de cada pie hasta cubrir completamente el área a tratar.

Para asegurarse de que Qutenza® se mantiene en contacto con la zona de tratamiento, se pueden utilizar calcetines elásticos o vendas de gasa.

Los parches de Qutenza® se deben retirar suave y lentamente enrollándolos hacia dentro para reducir al mínimo el riesgo de dispersión de partículas de capsaicina en el aire. Una vez retirado el parche de Qutenza®, se aplicará una cantidad generosa de gel limpiador en la zona de tratamiento y se dejará actuar durante un minuto como mínimo. El gel limpiador se retira con una gasa seca para eliminar la capsaicina que pueda quedar en la piel. Una vez retirado el gel limpiador, se lavará la zona suavemente con agua y jabón.

Los pacientes que experimenten dolor durante y después de la aplicación del parche deben recibir tratamiento analgésico adicional.

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
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201058922
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20201058922

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos adicionales, teniendo en consideración que los

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

estudios allegados presentan resultados limitados e inconsistentes en los desenlaces lo que hace que el análisis beneficio riesgo no sea satisfactorio.

3.1.5.2. VIVIFLOR TABLETAS VAGINALES

Expediente : 20169379
Radicado : 20191176590 / 20201103223
Fecha : 12/06/2020
Interesado : Gedeon Richter Colombia S.A.S

Composición:

Cada tableta vaginal contiene 100 millones (ufc) de *Lactobacillus acidophilus* (L. acidophilus) viables + 0.03 mg de Estriol

Forma farmacéutica: Tableta vaginal

Indicaciones:

1. Vaginitis atrófica (atrofia vaginal sintomática) debida a la deficiencia de estrógenos durante la menopausia y la posmenopausia, o como medicación concomitante para la terapia sistémica de reemplazo hormonal.
2. Restablecimiento de la flora de *Lactobacillus* después del tratamiento local y/o sistémico con agentes antiinfecciosos.
3. Tratamiento del flujo vaginal de origen desconocido o casos leves a intermedios de vaginosis bacteriana, donde el uso de la terapia antiinfecciosa no es necesaria.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
- Presencia de cáncer, sospecha de cáncer o antecedentes de cáncer de mama.
- Conocimiento o sospecha de tumores malignos dependientes de estrógenos (especialmente carcinoma endometrial).
- Conocimiento o sospecha de endometriosis.
- Hiperplasia endometrial sin tratamiento.
- Sangrado inexplicable en el área genital.
- Vaginitis con inflamación grave e infiltrados purulentos.

Acta No. 15 de 2020 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





- Tromboembolia venosa idiopática previa o presente (especialmente trombosis venosa profunda, embolia pulmonar).
- Trombofilia conocida (por ejemplo, deficiencia de la proteína C, proteína S o de antitrombina)
- Embolia arterial activa o reciente (especialmente angina de pecho, infarto de miocardio)
- Hepatopatía aguda o antecedentes de hepatopatía, siempre y cuando los valores de las enzimas hepáticas relevantes no hayan regresado a la normalidad
- Porfiria
- No se debe usar Viviflor en niñas antes de la pubertad.

Precauciones y advertencias:

Viviflor contiene solo una pequeña cantidad de estriol y solamente se absorbe una pequeña cantidad del mismo.

Solamente existen riesgos mínimos durante el uso a corto plazo del producto (durante un periodo de 6 a 12 días) en presencia de insuficiencia grave de la función hepática, renal y cardíaca, epilepsia o migraña (o antecedentes de estas enfermedades), hipertensión, diabetes mellitus, porfiria e hiperlipidemia. Esto también aplica en el caso de las pacientes con prurito intenso, herpes gestacional o exacerbación de otosclerosis durante el embarazo temprano, y en aquellas mujeres con antecedentes de tromboflebitis o de eventos de tromboembolia.

Sin embargo, en caso de que alguna de estas enfermedades empeore, se debe discontinuar el tratamiento con Viviflor. Esto también aplica en caso de que ocurra sangrado vaginal anormal durante el uso.

Las siguientes advertencias adicionales aplican durante el tratamiento a largo plazo con Viviflor.

Solo se debe iniciar el tratamiento con estrógenos con el objetivo de tratar los síntomas de la posmenopausia que generan un impacto negativo en la calidad de vida. Al igual que con otros medicamentos con base en estrógenos, es necesario hacer una evaluación estricta de los riesgos y los beneficios, por lo menos una vez al año. El tratamiento solamente se debe continuar si los beneficios son mayores a los riesgos.

Exámenes médicos/de seguimiento

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





Antes de iniciar/reanudar el tratamiento, es necesario registrar la historia clínica y personal completa de la paciente. Además, la paciente debe someterse regularmente a exámenes físicos y ginecológicos exhaustivos durante el tratamiento con Viviflor. La frecuencia y la naturaleza de los exámenes deben basarse en la situación de riesgo específica de cada paciente. Se debe advertir a las pacientes sobre qué tipo de cambios (p. ej., sangrado vaginal inesperado o cambios en las mamas) deben informar al médico.

Los exámenes, incluidos los procedimientos de diagnóstico por imágenes, como la mamografía, deben llevarse a cabo de acuerdo con las prácticas de detección vigentes estándar y con las necesidades clínicas de cada paciente.

Situaciones en las cuales se requiere supervisión médica especial

Las pacientes posmenopáusicas con atrofia vaginal que están en tratamiento de mantenimiento con Viviflor deben estar bajo supervisión estricta si se presenta o se ha presentado anteriormente alguna de las siguientes situaciones/afecciones, o si ha empeorado durante el embarazo o durante el tratamiento previo con hormonas.

Esto también aplica si alguna de las afecciones o situaciones que se mencionan a continuación se presenta o empeora durante el ciclo actual de tratamiento con Viviflor:

- Factores de riesgo de tumores dependientes de estrógenos, p. ej., presencia de cáncer de mama en un familiar de primer grado.
- Antecedentes de hiperplasia endometrial
- Leiomioma (fibromas uterinos) o endometriosis
- Factores de riesgo de trastornos tromboembólicos
- Migraña o cefalea graves
- Lupus eritematoso sistémico
- Hepatopatía (p.ej., adenoma hepático)
- Diabetes mellitus con o sin compromiso vascular
- Colelitiasis
- Hipertensión
- Epilepsia
- Asma
- Otoesclerosis

Razones para suspender inmediatamente el tratamiento de mantenimiento

El tratamiento se debe suspender en presencia de contraindicaciones y en las siguientes situaciones:

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Ictericia o deterioro de la función hepática
- Aumento significativo de la presión arterial
- Presencia por primera vez de cefaleas similares a la migraña o el aumento en la frecuencia de cefaleas intensas.

Hiperplasia endometrial

El riesgo de hiperplasia endometrial y carcinoma aumenta con la administración de estrógenos por vía oral en monoterapia, dependiendo de la duración del tratamiento y la dosis de estrógenos. No se ha establecido el incremento en el riesgo de hiperplasia endometrial o cáncer uterino en el caso de la administración por vía vaginal de estriol en monoterapia. Si se requiere el tratamiento a largo plazo, se recomienda hacer exámenes regularmente, no obstante, prestando especial atención a los síntomas que sugieran la presencia de hiperplasia o neoplasia endometriales.

Si se presenta sangrado intercurrente durante el tratamiento o este persiste después de finalizar el tratamiento, es necesario investigar las causas. Es necesario realizar una biopsia con el fin de descartar la degeneración neoplásica.

La estimulación sin control con estrógenos puede causar una transformación premaligna de las lesiones endometriales residuales. Por lo tanto, el medicamento se debe utilizar con precaución en mujeres que se han sometido a histerectomía a causa de una endometriosis, y en aquellas que presentan endometriosis residual.

Cáncer de mama, uterino y ovárico

El tratamiento sistémico con estrógenos puede incrementar el riesgo de ciertos tipos de cáncer, especialmente cáncer uterino, ovárico y mamario. Las tabletas vaginales Viviflor se administran por vía tópica, contienen dosis bajas de estriol y la absorción sistémica de estriol después de la administración de Viviflor es mínima y transitoria. En consecuencia, no se espera que aumente el riesgo de cáncer como consecuencia del tratamiento con Viviflor.

Tromboembolia venosa, accidente cerebrovascular y cardiopatía coronaria

El tratamiento de reemplazo hormonal con efectos sistémicos se asocia con el aumento en el riesgo de tromboembolia venosa (TEV), accidente cerebrovascular y cardiopatía coronaria. Las tabletas vaginales Viviflor, que contienen dosis bajas de estriol y se administran por vía tópica, no deberían aumentar el riesgo de TEV, accidente cerebrovascular o cardiopatía coronaria.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los factores de riesgo generalmente reconocidos de la TEV incluyen antecedentes familiares de TEV, sobrepeso importante (IMC >30 mg/m²) y lupus eritematoso sistémico (LES). No existe un consenso sobre el posible papel de las venas varicosas en el caso de la TEV. Se recomienda el monitoreo estricto de estas pacientes.

Otras enfermedades

Los estrógenos con efectos sistémicos pueden causar retención de líquidos o causar un aumento en el nivel de triglicéridos plasmáticos. Por lo tanto, las pacientes con cardiopatía, insuficiencia renal o hipertrigliceridemia preexistente deben ser monitoreadas estrictamente durante las primeras semanas de tratamiento. Las tabletas vaginales Viviflor contienen dosis bajas de estriol para el tratamiento por vía tópica, por eso, no se espera que causen efectos sistémicos.

Es necesario monitorear estrictamente a las pacientes con insuficiencia renal grave, ya que esta enfermedad puede causar el aumento del nivel de estriol en la sangre.

Reacciones adversas:

Los efectos adversos observados en los ensayos clínicos con Viviflor y durante el periodo de vigilancia posterior a la comercialización se presentan a continuación, según la clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia, la cual se define como sigue:
Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$).

Sistema inmunitario

Raros: Reacciones alérgicas con enrojecimiento y prurito

Sistema reproductor y mamas:

Infrecuente: Prurito vulvovaginal, flujo vulvovaginal, sensación de ardor vulvovaginal (especialmente al inicio del tratamiento)

Infecciones e infestaciones

Infrecuente: Vaginitis

No se espera que se presenten efectos bucales negativos en caso de administración accidental por vía oral.

Interacciones:

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lactobacillus acidophilus es sensible a varios medicamentos antiinfecciosos (locales o sistémicos).

El tratamiento simultáneo con estos medicamentos puede causar la reducción de la eficacia de Viviflor.

Debido a que el contenido de estriol en Viviflor es muy bajo y a que el modo de administración es tópico, es improbable que se presenten interacciones clínicamente importantes.

No se dispone de estudios sobre las posibles interacciones entre las tabletas vaginales Viviflor y los productos con látex (p. ej., condones, diafragmas, etc.). Como precaución, se deben usar otros métodos anticonceptivos de ser necesario, durante el uso de Viviflor y en los primeros días después de suspender el tratamiento.

Poblaciones especiales

Pacientes adultas mayores

No es necesario hacer ajustes de dosis de acuerdo con la edad.

Niños y adolescentes

El uso de Viviflor está contraindicado en niñas antes de la menarquia. En el caso de las adolescentes que ya han tenido su primer periodo, si se indica el medicamento, se recomienda la misma dosis de las mujeres adultas.

Insuficiencia renal

No se ha estudiado Viviflor en pacientes con insuficiencia renal, sin embargo, es probable que no sea necesario ajustar la dosis.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado Viviflor en pacientes con insuficiencia hepática. Al igual que con todas las hormonas sexuales, Viviflor también está contraindicado en presencia de insuficiencia hepática grave

Embarazo

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se dispone de pocos datos provenientes de estudios sobre el uso de Viviflor durante el embarazo. No proporcionan evidencia de efectos negativos en el embarazo o de la salud del feto o del recién nacido.

La producción endógena de la placenta misma causa un incremento significativo del nivel de estriol durante el embarazo: alrededor de 1000 veces, en comparación con mujeres que no están embarazadas. Debido a que estriol está presente en dosis muy bajas en Viviflor y su absorción es muy limitada, los efectos adversos en el feto/recién nacido son poco probables después del uso de este medicamento durante el embarazo.

Los datos de farmacovigilancia reunidos a lo largo de muchos años tampoco muestran un aumento en el riesgo.

Los estudios con animales muestran efectos adversos en el feto después de la administración por vía oral de estriol, sin embargo, la extrapolación de estos efectos a seres humanos solo es limitada.

Viviflor se puede usar durante el embarazo después de una evaluación exhaustiva de los riesgos y beneficios por parte del médico.

Lactancia

Estriol se secreta en la leche materna. Debido a la baja cantidad de estriol en Viviflor y a su baja tasa de absorción por vía vaginal (consultar las propiedades farmacocinéticas), es posible usar Viviflor durante la lactancia.

Vía de administración: Vaginal

Dosificación y Grupo etario:

Terapia de restablecimiento, flujo vaginal de origen desconocido, infección vaginal:
Una tableta vaginal diariamente durante 6 a 12 días.

Durante la menstruación se debe interrumpir el tratamiento para reanudarlo después de que esta finalice.

Vaginitis atrófica, atrofia vaginal sintomática:
Una tableta vaginal diariamente durante 12 días como mínimo.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Posteriormente, se recomienda administrar una dosis de mantenimiento de 1 tableta vaginal de 2 a 3 días por semana.

Para iniciar y continuar el tratamiento de los síntomas de la posmenopausia, se debe usar la menor dosis eficaz durante el periodo de tiempo más corto que se requiera

Modo de administración

Las tabletas vaginales se deben insertar de manera profunda en la vagina por la noche antes de irse a dormir. Es mejor insertarlo estando en posición reclinada con las piernas ligeramente dobladas.

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. 2020003260 emitido mediante Acta No. 26 de 2019 numeral 3.1.5.4, en el sentido de allegar estudios con la concentración y forma farmacéutica para cada una de las concentraciones solicitadas, 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 versión 1
- Información para prescribir versión 1
- Plan de Gestión de Riesgo versión 1.2

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia dado que el interesado no da respuesta satisfactoria al auto emitido mediante Acta No. 26 de 2019 SEM, numeral 3.1.5.4. Los estudios allegados no permiten evidenciar beneficio adicional de la asociación respecto del uso de los principios activos por separado en las indicaciones solicitadas. No es claro que le aportan los lactobacilos al tratamiento de la atrofia vaginal en la cual tienen indicación los estrógenos. Así como no es claro que aportan los estrógenos en el caso de una restauración de la flora vaginal posterior al uso de antibióticos o en vaginosis bacteriana.

Adicionalmente, la Sala recomienda llamar a revisión de oficio a los productos con la asociación de estrógenos + probióticos para reevaluar, a la luz del estado del arte, la seguridad y eficacia en las indicaciones aprobadas

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.6 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA CONCENTRACIÓN

3.1.6.1. PERAMPANEL 6 MG PERAMPANEL 8 MG

Expediente : 20169109
Radicado : 20191172528
Fecha : 05/09/2019
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano – Lafrancol S.A.S.

Composición:

- Cada tableta contiene 6 mg de Perampanel
- Cada tableta contiene 8 mg de Perampanel

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Tratamiento adyuvante de la crisis parcial con o sin generalización secundaria en pacientes adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad.

Tratamiento Adyuvante de las crisis tonicoclónicas generalizadas primarias en pacientes adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad, con epilepsia idiopática.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes componentes de la fórmula.

Precauciones y advertencias:

Ideación suicida: Se ha reportado un leve aumento en los casos de ideación y conductas suicidas con anticonvulsivantes. No se descarta la probabilidad de aumento de éste riesgo con el Perampanel. Se recomienda entonces vigilar estrechamente la aparición de signos de éstas conductas, tratarlas y consultar tempranamente si aparecen.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones cutáneas graves: entre éstas se incluyen la aparición de eosinofilia con síntomas sistémicos, que es potencialmente mortal. Se debe informar a los pacientes sobre dichos signos y síntomas, supervisarse estrechamente. Los síntomas incluyen, fiebre, erupciones asociadas, linfadenopatía, pruebas de función hepática con resultado anormales y eosinofilia. Las manifestaciones tempranas de hipersensibilidad, como la fiebre o la linfadenopatía, se pueden presentar aún sin erupción evidente. Si se presentan, el tratamiento con Perampanel debe suspenderse inmediatamente.

Trastornos del sistema nervioso: Perampanel puede producir mareo y somnolencia y por lo tanto, se puede afectar a la capacidad para conducir y/o utilizar máquinas.

Anticonceptivos orales:

A dosis de 12 mg/día, puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales que contienen progesterona. Se recomienda entonces la utilización de métodos anticonceptivos complementarios como el DIU o el preservativo.

Caídas:

Parece que hay un incremento en el riesgo de caídas, principalmente en las personas de edad avanzada; no se conoce la causa.

Agresividad:

Se han reportado casos leves a moderados de agresividad, ira y hostilidad. De acuerdo al grado de presentación de los síntomas se debe disminuir la dosis y si son graves suspender el tratamiento.

Potencial de abuso:

En pacientes con antecedentes de abuso a sustancias, se deben vigilar la aparición de síntomas de abuso con Perampanel.

Uso concomitante con antiepilépticos inductores de CYP3A: Ver interacciones farmacológicas.

Reacciones adversas:

En los estudios fase III controlados de epilepsia de inicio parcial, las reacciones adversas más frecuentes (≥ 1 % en todo el grupo de Perampanel y más frecuentes que con placebo) que dieron lugar a la suspensión del tratamiento fueron el mareo y la somnolencia.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La tasa de suspensión debida a una reacción adversa fue del 1,7 %, 4,2 % y 13,7 %, a las dosis recomendadas de 4 mg, 8 mg y 12mg/día, respectivamente.

En el ensayo clínico fase III controlados de crisis tónicoclónicas generalizadas primarias, la tasa de suspensión debida a una reacción adversa fue del 4,9 % en los pacientes aleatorizados a recibir 8 mg de Perampanel y del 1,2 % en los pacientes aleatorizados a recibir placebo.

Interacciones:

Con otros anticonvulsivantes:

Anticonvulsivante	Influencia de AC en la concentración de Perampanel	Influencia del Perampanel en la concentración del
Carbamazepina	Reducción por un factor de 2,75	Reducción <10 %
Clobazam	Ninguna	Reducción <10 %
Clonazepam	Ninguna	Ninguna
Lamotrigina	Ninguna	Reducción <10 %
Levetiracetam	Ninguna	Ninguna
Oxcarbazepina	Reducción por un factor de 1,9	Aumento del 35 %
Fenobarbital	Ninguna	Ninguna
Fenitoína	Reducción por un factor de 1,7	Ninguna
Topiramato	Reducción del 19 %	Ninguna
Ácido valproico	Ninguna	Reducción <10 %
Zonisamida	Ninguna	Ninguna

Con depresores del sistema nervioso central se deben evitar actividades complejas y de alto riesgo, especialmente aquellas que requieren manejo y coordinación, hasta que tengan experiencia en el uso de la combinación: Hidrocodona y benzodiazepinas u otros depresores del SNC.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inductores CYP3A4 (Moderados y Fuertes): La rifampicina y la hierba de San Juan, pueden disminuir la concentración sérica de Perampanel. Considerar aumentar la dosis inicial de Perampanel a 4 mg/día.

Anticonceptivos orales: Perampanel disminuye los niveles plasmáticos de levonorgestrel. El ABC del etinilestradiol no se modifica, pero la Cmax disminuye un 18% con las dosis de 12 mg. Entonces, la eficacia del AO puede disminuir, se recomienda entonces la utilización de métodos complementarios como el DIU o los preservativos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Adultos y adolescentes: Ajustar la dosis de acuerdo a respuesta terapéutica de cada paciente evaluando eficacia y tolerabilidad. Tomar 1 vez al día al acostarse. No fraccionar la tableta.

Crisis de inicio parcial: Las dosis terapéuticas eficaces se obtienen, en promedio, entre 4 mg/día a 12 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con 2 mg/día, e incrementar la dosis en 2 mg, cada 1 o 2 semanas, evaluando eficacia y tolerabilidad. Pueden existir pacientes que requieran 10 mg/día o 12 mg/día. Las dosis se deben aumentar a intervalos de 1 semana como mínimo.

Crisis tonicoclónicas generalizadas primarias:

La eficacia en las crisis tonicoclónicas generalizadas primarias generalmente se obtiene con dosis de 8 mg/día. Iniciar con dosis de 2 mg/día, aumentando la dosis en incrementos de 2 mg, cada 1 o 2 semanas de acuerdo con la respuesta clínica y la tolerabilidad del paciente, hasta una dosis de mantenimiento, máximo de 8 mg/día. Pueden existir pacientes que requieran 10 mg/día o 12 mg/día.

Las dosis se deben aumentar a intervalos de 1 semana como mínimo.

Suspensión:

Se recomienda suspender el tratamiento de forma gradual para evitar las crisis por rebote.

Dosis olvidadas:

Si olvidó una sola dosis: Esperar y tomar la siguiente dosis de la forma estipulada.

Si olvidó más de una dosis: Recomenzar el tratamiento desde el último nivel de dosis.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Mayores de 65 años:

No es necesario ajustar la dosis en esta población, sin embargo, la probabilidad de interacciones es mayor en éste grupo de edad, debido a que en ellos es más frecuente la polimedicación.

Insuficiencia renal:

No es necesario el ajuste de dosis en casos de insuficiencia renal leve ($\text{CrCl} \geq 50$ mL/minuto).

En pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl 30 to 49 mL/minuto), o grave ($\text{CrCl} < 30$ mL/minuto), o en hemodiálisis no se recomienda la administración del Perampanel.

Insuficiencia hepática:

El aumento de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada se debe basar en la respuesta clínica y en la tolerabilidad. La dosis máxima de Perampanel en insuficiencia hepática de leve a moderada es 8 mg.

No se recomienda el uso en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Población pediátrica:

No se ha establecido todavía su seguridad y eficacia en niños menores de 12 años.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración

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

1. **Aclarar el tamaño del lote industrial y el tamaño de lote sobre el cual se realizó el estudio, teniendo en cuenta que en el folio 30 indican que el tamaño de lote es de 8000 tabletas y en los certificados de análisis de 190 unidades, tenga en cuenta el numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016.**

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2. **Allegar el soporte que demuestre que el centro 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.**

3.1.6.2. ECLAMP

Expediente : 20163980
Radicado : 20191102558 / 20191223451 / 20191241749
Fecha : 12/5/2019
Interesado : Procaps S.A.

Composición: Cada Tableta contiene Ácido Acetilsalicílico 150 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Prevención primaria de preeclampsia, dado a pacientes de alto riesgo identificadas en el primer trimestre por pruebas de screening, entre las semanas 11 – 16 del embarazo, y prevención secundaria esencialmente en pacientes con historia personal de preeclampsia.

Contraindicaciones:

No administrar en caso de:

- Úlcera gastroduodenal activa, crónica o recurrente; molestias gástricas de repetición.
- Antecedentes de hemorragia o perforación gástrica tras el tratamiento con ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios no esteroideos.
- Asma.
- Hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico o a cualquiera de los componentes de esta especialidad, a otros salicilatos, a antiinflamatorios no esteroideos o a la tartrazina (reacción cruzada).
- Enfermedades que cursen con trastornos de la coagulación, principalmente hemofilia o hipoprotrombinemia.
- Insuficiencia renal o hepática grave.
- Pacientes con pólipos nasales asociados a asma que sean inducidos o exacerbados por el ácido acetilsalicílico.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Niños menores de 16 años con procesos febriles, gripe o varicela, ya que en estos casos la ingesta de ácido acetilsalicílico se ha asociado con la aparición del Síndrome de Reye.
- Tercer trimestre del embarazo
- Insuficiencia cardíaca grave no controlada
- Tratamiento concomitante con metotrexato con dosis > 15 mg/semana.

Precauciones y advertencias:

Debe evitarse la administración de ácido acetilsalicílico antes o después de una extracción dental o intervención quirúrgica, siendo conveniente suspender su administración una semana antes de dichas intervenciones.

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 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.

Se han notificado muy raramente reacciones cutáneas graves en asociación con el uso de AINEs, algunas de ellas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Los pacientes parecen tener un mayor riesgo de estas reacciones al principio del tratamiento, el inicio de la reacción se produce en la mayoría de los casos en el primer mes de tratamiento. Debe interrumpirse la

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



administración de ácido acetilsalicílico si se produce erupción cutánea, lesiones mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Pacientes con insuficiencia renal o perfusión cardiovascular reducida: el ácido acetilsalicílico puede aumentar aún más el riesgo de función renal deteriorada o de insuficiencia renal aguda.

Pacientes con insuficiencia hepática.

El ácido acetilsalicílico reduce la excreción de ácido úrico; que puede desencadenar ataques de gota en pacientes que tienden a tener una baja excreción de ácido úrico. En dosis antirreumáticas el ácido acetilsalicílico tiene un efecto uricosúrico.

Además, este medicamento deberá administrarse bajo estrecha supervisión médica en caso de:

- Hipersensibilidad a otros antiinflamatorios / antirreumáticos, en estos pacientes el ácido acetil salicílico puede inducir broncoespasmos y ataques asmáticos u otras reacciones de hipersensibilidad
- Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
- Urticaria
- Rinitis
- Hipertensión arterial

Abrupcio placentario

Una dosis diaria de ASA de más de 100 mg, iniciada a menos de 16 semanas de gestación puede disminuir el riesgo de desprendimiento de la placenta o hemorragia anteparto, sin embargo, el inicio de ASA después de 16 semanas no solo no tendrá ningún impacto en la preeclampsia, sino que también puede aumentar el riesgo de desprendimiento o hemorragia anteparto.

Reacciones adversas:

Los efectos adversos del ácido acetilsalicílico son, en general, infrecuentes, aunque importantes en algunos casos. En la mayor parte de los casos, los efectos adversos son una prolongación de la acción farmacológica y afectan principalmente al aparato digestivo. El 5-7% de los pacientes experimenta algún tipo de efecto adverso.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia:

Frecuentes ($>1/100$ a $<1/10$)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: - hipoprotrombinemia (con dosis altas).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: - espasmo bronquial paroxístico, disnea grave, rinitis.

Trastornos gastrointestinales: - úlcera gástrica, úlcera duodenal, hemorragia gastrointestinal (melenas, hematemesis), dolor abdominal, dispepsia, náuseas, vómitos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: - urticaria, erupciones cutáneas, angioedema.

Poco frecuentes ($>1/1.000$ a $<1/100$)

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: síndrome de Reye (en menores de 16 años con procesos febriles, gripe o varicela). Trastornos hepatobiliares: - hepatitis (particularmente en pacientes con artritis juvenil).

Frecuencia no conocida

Hemorragia incluyendo hemorragias graves (ej. Hemorragia cerebral)

Con dosis superiores a las de este preparado en tratamientos prolongados pueden aparecer:

- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: cefalea
- Trastornos del sistema nervioso: mareos
- Trastornos psiquiátricos: confusión
- Trastornos del oído y del laberinto: tinnitus, sordera
- Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: sudoración
- Trastornos renales y urinarios: insuficiencia renal y nefritis intersticial aguda.

El tratamiento debe ser suspendido inmediatamente en el caso de que el paciente experimente algún tipo de sordera, tinnitus o mareos.

Trastornos del sistema inmunológico: En pacientes con historia de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico y a otros antiinflamatorios no esteroideos pueden producirse reacciones anafilácticas o anafilactoides (incluyendo asma por ASA o enfermedad respiratoria exacerbada por ASA, angioedema). Esto también podría suceder en pacientes que no han demostrado previamente hipersensibilidad a estos fármacos.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del sistema nervioso: Hemorragia cerebral e intracraneal. Mareos, dolor de cabeza.

Trastornos cardíacos: Edema, hipertensión y fallo cardíaco.

Trastornos vasculares: Sangrado, incluyendo hemorragia grave (hemorragia cerebral y hemorragia gastrointestinal) y tendencia hemorrágica (epistaxis, sangrado de las encías, púrpura, etc.) con hemorragia prolongada, hemorragia posterior al procedimiento.

Trastornos gastrointestinales: Diarrea, flatulencia, exacerbación de la colitis y enfermedad de Crohn y gastritis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Interacciones:

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. 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.

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.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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).

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. 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: 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

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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. 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 los primeros días 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 ácido acetilsalicílico y ácido valproico produce una disminución de la unión a proteínas plasmáticas y una inhibición del metabolismo de ácido valproico.

Fenitoína: el ácido acetilsalicílico puede incrementar los niveles plasmáticos de fenitoína.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:
75 a 150 mg/día, según criterio médico.

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. 2019014477 emitido mediante Acta No. 23 de 2019, numeral 3.1.6.2, 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 aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.6.3. TAKIPRIL

Expediente : 20172604
Radicado : 20191223978
No. intención : 2019003400
Fecha : 14/11/2019
Interesado : B. Braun Medical S.A.

Composición: Cada mililitro contiene 20 mg de Prilocaina

Forma farmacéutica: Solución estéril

Indicaciones:

Está indicado en adultos para la anestesia raquídea en intervenciones quirúrgicas de corta duración.

Contraindicaciones:

Acta No. 15 de 2020 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 uso de Takipril en niños menores de 6 meses está contraindicado debido al riesgo alto de desarrollar metahemoglobinemia. La inyección intravascular de Takipril 20 mg/mL está contraindicada. Takipril no se debe inyectar en zonas infectadas.

Precauciones y advertencias:

Advertencias:

Pacientes con porfiria aguda. Sólo se debe administrar Takipril cuando la indicación sea apremiante dado que este medicamento les puede precipitar la porfiria y se deben tomar todas las precauciones pertinentes

Precauciones:

Esclerosis múltiple, hemiplejia, paraplejia o trastornos neuromusculares; no obstante debe utilizarse con precaución. Se recomienda hacer una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo antes del tratamiento. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, la dosis máxima equivalente es 4 mL de Takipril; por tanto se considera esencialmente "exento de sodio".

Reacciones adversas:

Reacciones adversas serias:

Tipo RAM: depresión respiratoria

Frecuencia: Rara

Descripción: Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.

Reacciones adversas no serias:

Tipo RAM: vómitos

Frecuencia: Frecuente

Descripción: Trastornos gastrointestinales.

Interacciones:

La combinación de diversos anestésicos locales induce efectos adicionales que alteran el sistema cardiovascular y el SNC.

Vía de administración: Intratecal

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Dosificación y Grupo etario:

Grupo etario: Adultos (20-59 Años)

Cantidad: 40

Unidad de medida: mg

Cada: 1

Unidad de tiempo: Única

Condición de venta:

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.

4. Evaluación farmacológica de la nueva concentración
5. Inserto allegado mediante radicado No. 20191223978

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.

3.1.7 ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

3.1.7.1. CEFDIN ® 125 MG / 31,25 MG / 200 MG

Expediente : 20159613
Radicado : 20191246799
Fecha : 11/12/2019
Interesado : Laboratorios Legrand S.A
Fabricante : Macleods Pharmaceutical Limited

Composición:

Cada tableta contiene 125 mg de Levodopa + 31.25 mg de Carbidopa + 200 mg de Entacapone

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





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* 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 dar respuesta a los siguientes requerimientos generales del trámite:

1. El concepto de los estudios *in vitro* para los productos Carbidopa/ Levodopa/ Entacapone de concentraciones (37.5 / 150 / 200) mg, (31.25 / 125 / 200), (25 / 100 / 200) mg y (18.75 / 75 / 200) mg están condicionados al concepto que se genere para los estudios *in vivo* allegados en el mismo trámite.
2. Allegar el Formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE), Código: ASS-RSA-FM079 diligenciado en formato Word.
3. Allegar CVL o CPP de India, teniendo en cuenta que en el Formato de presentación de información se indica que el producto se comercializa en ese país.
4. Allegar certificados de análisis de los productos de prueba: Carbidopa/ Levodopa/ Entacapone de concentraciones (37.5 / 150 / 200) mg, (31.25 / 125 / 200), (25 / 100 / 200) mg y (18.75 / 75 / 200) mg; incluyendo la prueba de potencia. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los productos de prueba y referencia es de 5% (Numeral 7.3.2. de la Resolución 1124 de 2016).
5. Allegar fórmulas cuali-cuantitativas de los productos de estudio empleado en el desarrollo de los estudios *in vivo* e *in vitro*. Así mismo allegar certificado que demuestre que los productos de prueba en los estudios son los mismos que desea presentar para su registro. Tenga en cuenta que el producto de prueba debe ser igual al producto farmacéutico que se presenta para su registro (numeral 7.8 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016).
6. Allegar el soporte que demuestre que los centro en el cual se desarrollaron los estudios se encuentran certificados o reconocidos por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Del estudio en ayunas para el producto Carbidopa / Levodopa / Entacapone (50 / 200 / 200) mg Tabletas allegar:

- 7. Especificar el tamaño de lote con el que se realizó el estudio in vivo en ayunas del producto Carbidopa / Levodopa / Entacapone (50 / 200 / 200) mg Tableta e indicar cuál es el tamaño de lote industrial. Tenga en cuenta que las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Cuando esto no es posible se debe utilizar los 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 (numeral 7.3.1 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016).**
- 8. Allegar el protocolo del estudio en ayunas (BEQ-1280-CLE (F)-2014 Versión No. 02. Date: 15 abril 2017)**
- 9. Allegar datos demográficos de los participantes que participaron en el estudio. Adicionalmente, allegar los registros de los consentimiento informados firmados de los sujetos que participaron en el estudio.**
- 10. Allegar los resultados de los exámenes pre y post laboratorio de los sujetos que participaron en el estudio.**
- 11. Allegar soportes del monitoreo de la salud de los voluntarios durante y después del estudio (Numeral 7.2.5 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016), teniendo en cuenta que de 40 voluntarios que se reclutaron para el estudio, solo 26 sujetos completaron todos los periodos del estudio dado que 9 sujetos se retiraron del estudio por recomendación del investigador principal dado que presentaron eventos adversos (la mayoría por vómito), 2 sujetos se retiraron basados en los criterios de exclusión por haber presentado resultados positivos para drogas de abuso y 3 sujetos fueron declarados abandonos en el periodo 2.**
- 12. Allegar soportes de la administración de los medicamentos a los sujetos que participaron en el estudio, incluyendo las fechas en las que fueron administrados los mismos.**

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



13. Allegar póliza de cubrimiento de los sujetos que participaron en el estudio en ayunas.
14. Allegar certificado de los estándares empleados en la cuantificación de las muestras del estudio.
15. Allegar información complementaria del parámetro de linealidad de la validación bioanalítica de Carbidopa/Levodopa. Solo se evidenció la gráfica de la curva de calibración sin poder verificar los valores obtenidos de este parámetro.
16. Allegar resultados del parámetro de recuperación, reproducibilidad, integridad de la dilución, robustez y estabilidad a largo plazo obtenidos en el desarrollo de la validación bioanalítica de Carbidopa/Levodopa. Así mismo el informe de validación se encuentra incompleto en cuanto al número de folios.
17. Allegar las adendas completas de los informes de validación de Carbidopa y Levodopa de forma organizada en orden cronológico. Dado que se evidencia información incompleta en cuanto a resultados de estabilidad a largo plazo allegados para estas moléculas; por ejemplo, se puede observar que en el folio 519, allegan adenda 3 incompleta la cual es identificada como BEQ/VR/CL-988/01 e inicia en la página 11 de 19. En el folio 526, allegan adenda 2 incompleta identificada como BEQ/VR/CL-902/01 e inicia en la página 12 de 20. Así mismo en el folio 533, allegan adenda 5 incompleta identificada como BEQ/VR/CL-988/01 e inicia en la página 12 de 20. En el folio 540, allegan adenda 4 incompleta identificada como BEQ/VR/CL-902/01 e inicia en la página 12 de 19.
18. Aclarar a qué validación hace referencia el siguiente código: BEQ/VR/CL-988/01, dado que se identifica en el informe de validación de Carbidopa y Levodopa como adendas sin embargo, se allega incompleta y por lo tanto no es claro si está relacionada con la validación evaluada para Carbidopa y Levodopa (código: BEQ/VR/CL-902/01).
19. Allegar el informe de validación de Entacapone completo y todas las adendas correspondientes de forma organizada en orden cronológico. La información allegada corresponde a tablas con algunos resultados de la validación de Entacapone, tal como se observa en el folio 416 en el cual se evidencia que el informe de la validación empieza en la página 37 de 89, sin detallar la

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



información concerniente al análisis de los resultados. Así mismo no se observa las firmas y fechas de aprobación del mismo. Tenga en cuenta que de acuerdo con el numeral 7.9.1 de la Resolución 1124 de 2016, el método bioanalítico del IFA (Entacapone) debe ser validado con respecto a todos los analitos medidos en presencia de los otros analitos (Carbidopa y Levodopa).

20. Allegar el análisis de eficacia completo para el IFA Entacapone de estudio en ayunas (Study No.: BEQ-1280-CLE(F)-2014, dado que en los folios 196 y 216 no se especifican en los resultados de los parámetros farmacocinéticos los criterios de aceptación para el parámetro C_{max} (intervalo de confianza del 90% construido para la magnitud T/R), así como tampoco se indicó la potencia estadística obtenida para este parámetro. Tenga en cuenta que de acuerdo con el numeral 7.9.1 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016 los intervalos de confianza del 90% de la relación prueba/referencia de todos los ingredientes activos deben estar dentro de los límites de aceptación y por ende deben reportarse. Adicionalmente, de acuerdo con el numeral 7.9.3 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016 los criterios de aceptación para C_{max} pueden ser ampliados y hasta un máximo de 69,84% a 143,19% y que adicionalmente, el solicitante deberá justificar que la variabilidad intraindividual calculada es una estimación fiable y que no es el resultado de los valores extremos.
21. Allegar los anexos del estudio en ayunas completos; entre estos los apéndices correspondientes al informe estadístico (appendix 16.1.9.2 y 16.2.6), dado que en el folio 195 se hace referencia a estos últimos; sin embargo no se adjuntaron en el dossier.
22. Allegar las gráficas de las curvas de concentración sanguínea individual vs tiempo trazadas en escala lineal/lineal y escala log/lineal para los sujetos que participaron en el estudio (Numeral 7.8 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016).

Del estudio con comidas para el producto Carbidopa / Levodopa / Entacapone (50 / 200 / 200) mg Tableta allegar:

23. Allegar el protocolo del estudio con comidas (BEQ-1281-CLE (F)-2014 Versión No. 02. Date: 15 abril 2017)

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



24. Allegar datos demográficos de los participantes que participaron en el estudio. Adicionalmente, allegar los registros de los consentimiento informados firmados de los sujetos que participaron en el estudio.
25. Allegar los resultados de los exámenes pre y post laboratorio de los sujetos que participaron en el estudio con comidas.
26. Allegar soportes del monitoreo de la salud de los voluntarios durante y después del estudio (Numeral 7.2.5 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016), teniendo en cuenta que de 80 voluntarios que se reclutaron para el estudio, sólo 44 sujetos completaron todos los periodos del estudio, dado que 25 se retiraron por recomendación del investigador principal dado que presentaron eventos adversos (la mayoría por vómito), 2 se retiraron basados en los criterios de exclusión por haber participado en otros estudios clínicos, 2 se retiraron por incumplimiento de protocolo y 7 fueron declarados abandonos en los periodos dos y tres.
27. Allegar soportes de la administración de los medicamentos a los sujetos que participaron en el estudio, incluyendo las fechas en las que fueron administrados los mismos.
28. Justificar por qué para el cálculo de tamaño muestral del estudio con comidas para el producto Carbidopa/Levodopa/Entacapone (50/ 200/ 200) mg, se empleó como referencia un coeficiente de variación intrasujeto de un estudio que no cumplía los límites de bioequivalencia para el parámetro Cmax. Así mismo el interesado no allegó soporte bibliográfico del estudio tomado como referencia. Se evidencia que en el estudio mencionado se reportó límites de bioequivalencia de 73,96 a 177,32% para el IFA Entacapone. Tenga en cuenta que de acuerdo con el numeral 7.9.3 de la Resolución 1124 de 2016 los criterios de aceptación de bioequivalencia para Cmax de IFA's altamente variables se pueden ampliar a un máximo de 69,84 a 143,19%.
29. Allegar la póliza de cubrimiento de los voluntarios que participaron en el estudio con comidas.
30. Allegar certificado de los estándares empleados en la cuantificación de las muestras del estudio.
31. Allegar Procedimiento bioanalítico con el cual se cuantificaron las muestras del estudio con comidas.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



32. Allegar el análisis de eficacia completo para el IFA Entacapone de estudio con comidas (Study No.: BEQ-1281-CLE(F)-2014, dado que en los folios 680 y 706 no se especifican en los resultados de los parámetros farmacocinéticos los criterios de aceptación para el parámetro C_{max} (intervalo de confianza del 90% construido para la magnitud T/R), así como tampoco se indicó la potencia estadística obtenida para este parámetro. Tenga en cuenta que de acuerdo con el numeral 7.9.1 de la Resolución 1124 de 2016 los intervalos de confianza del 90% de la relación prueba/referencia de todos los ingredientes activos deben estar dentro de los límites de aceptación y por ende deben reportarse. Adicionalmente, de acuerdo con el numeral 7.9.3 de la Resolución 1124 de 2016 los criterios de aceptación para C_{max} pueden ser ampliados y hasta un máximo de 69,84% a 143,19% y que adicionalmente, el solicitante deberá justificar que la variabilidad intraindividual calculada es una estimación fiable y que no es el resultado de los valores extremos.
33. Allegar los anexos del estudio con comidas completos; entre estos los apéndices correspondientes al informe estadístico (appendix 16.1.9.2 y 16.2.6), dado que en el folio 679 se hace referencia a estos últimos; sin embargo, no se adjuntaron en el dossier.
34. Allegar las gráficas de las curvas de concentración sanguínea individual vs tiempo trazadas en escala lineal/lineal y escala log/lineal para los sujetos que participaron en el estudio (Numeral 7.8 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016).

Del estudio en ayunas para el producto Carbidopa / Levodopa / Entacapone (12.5 / 50 / 200) mg Tableta allegar:

35. Especificar el tamaño de lote con el que se realizó el estudio in vivo en ayunas del producto Carbidopa / Levodopa / Entacapone (12.5 / 50 / 200) mg Tableta e indicar cuál es el tamaño de lote industrial. Tenga en cuenta que las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Cuando esto no es posible se debe utilizar los 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

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 (numeral 7.3.1 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016).

36. Allegar el protocolo del estudio en ayunas (BEQ-1286-CLE (F)-2014 Versión No. 02. Date: 15 abril 2017)
37. Allegar datos demográficos de los participantes que participaron en el estudio. Adicionalmente, allegar los registros de los consentimiento informados firmados de los sujetos que participaron en el estudio BEQ-1286-CLE (F)-2014.
38. Allegar los resultados de los exámenes pre y post laboratorio de los sujetos que participaron en el estudio en ayunas BEQ-1286-CLE (F)-2014. para el producto Carbidopa/Levodopa/Entacapone (12.5/50/200) mg.
39. Allegar soportes del monitoreo de la salud de los voluntarios durante y después del estudio (Numeral 7.2.5 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016), teniendo en cuenta que de 40 voluntarios que se reclutaron para el estudio, sólo 31 sujetos completaron todos los periodos del estudio, dado que 5 se retiraron por recomendación del investigador principal dado que presentaron eventos adversos (la mayoría por vómito), 1 se retiró basado en los criterios de exclusión por estar participando en otros estudios clínicos, 1 se retiró por haber expulsado el producto test en el momento de la administración y 2 fueron declarados abandonos en los periodos dos y tres.
40. Allegar soportes de la administración de los medicamentos a los sujetos que participaron en el estudio, incluyendo las fechas en las que fueron administrados los mismos.
41. Justificar el cálculo de tamaño muestral del estudio en ayunas para el producto Carbidopa/Levodopa/Entacapone (12.5/ 50/ 200) mg, dado que no se allegó soporte bibliográfico que soportara el estudio tomado como referencia.
42. Allegar la póliza de cubrimiento de los voluntarios que participaron en el estudio en ayunas.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



43. Allegar certificado de los estándares empleados en la cuantificación de las muestras del estudio.
44. Allegar Procedimiento bioanalítico con el cual se cuantificaron las muestras del estudio con comidas en ayunas BEQ-1280-CLE (F)-2014.
45. Allegar el análisis de eficacia completo para el IFA Entacapone de estudio en ayunas (Study No.: BEQ-1286-CLE(F)-2014, dado que en los folios 986 y 1005 no se especifican en los resultados de los parámetros farmacocinéticos los criterios de aceptación para el parámetro C_{max} (intervalo de confianza del 90% construido para la magnitud T/R), así como tampoco se indicó la potencia estadística obtenida para este parámetro. Tenga en cuenta que de acuerdo con el numeral 7.9.1 de la Resolución 1124 de 2016 los intervalos de confianza del 90% de la relación prueba/referencia de todos los ingredientes activos deben estar dentro de los límites de aceptación y por ende deben reportarse. Adicionalmente, de acuerdo con el numeral 7.9.3 de la Resolución 1124 de 2016 los criterios de aceptación para C_{max} pueden ser ampliados y hasta un máximo de 69,84% a 143,19% y que adicionalmente, el solicitante deberá justificar que la variabilidad intraindividual calculada es una estimación fiable y que no es el resultado de los valores extremos.
46. Allegar los anexos del estudio en ayunas (Study No.: BEQ-1286-CLE(F)-2014) completos; entre estos los apéndices correspondientes al informe estadístico (appendix 16.1.9.2 y 16.2.6), dado que en el folio 985 se hace referencia a estos últimos; sin embargo, no se adjuntaron en el dossier.
47. Allegar las gráficas de las curvas de concentración sanguínea individual vs tiempo trazadas en escala lineal/lineal y escala log/lineal para los sujetos que participaron en el estudio (Numeral 7.8 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016).

De los estudios in vitro para los productos Carbidopa, Levodopa y Entacapone 37.5/150/200 mg Tabletas, Carbidopa, Levodopa y Entacapone 31.25/125/200 mg Tabletas, Carbidopa, Levodopa y Entacapone 25/100/200 mg Tabletas y Carbidopa, Levodopa y Entacapone 18.75/75/200 mg Tabletas:

48. Especificar el tamaño de lote con el que se realizó el estudio in vitro para cada una de las concentraciones evaluadas e indicar cuál es el tamaño de lote industrial. Tenga en cuenta que las muestras idealmente deben ser tomadas

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de lotes de escala industrial. Cuando esto no es posible se debe utilizar los 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.

49. Allegar Cromatogramas (mínimo 20%) para las validaciones de Carbidopa y Levodopa en medio de HCl 0.1N (folios 1302 – 1352) y validación de Entacapone en medio búffer de pH 5.5 (folios 1253 – 1289). Lo anterior teniendo en cuenta que los cromatogramas allegados no representan el 20%.
50. Allegar la validación de la metodología analítica completa para el IFA Entacapone en medio de pH 1.2, 4.5 y 6.8, incluyendo los datos primarios, el protocolo y los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema.
51. Respecto a los productos Carbidopa, Levodopa y Entacapone 37.5/150/200 mg Tableta con número de Lote: BCW604; Carbidopa, Levodopa y Entacapone 31.25/125/200 mg Tabletillas con número de Lote: BCV604; Carbidopa, Levodopa y Entacapone 25/100/200 mg Tabletillas con número de Lote: BCU604 y Carbidopa, Levodopa y Entacapone 18.75/75/200 mg Tabletillas con número de Lote: BCT604; el interesado debe allegar perfiles de disolución comparativos vs. biolote los IFA's Carbidopa y Levodopa a los pH de 4.5 y 6.8. Adicionalmente, el interesado debe allegar perfiles de disolución comparativos vs. Biolote para el IFA Entacapone a los pH de 1.2, 4.5 y 6.8. Tener en cuenta que el numeral 10.3.2.1 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016 establece que una bioexención basada en la proporcionalidad de dosis se podrá conceder cuando los perfiles de disolución para las diferentes dosis son similares a pH 1.2, 4.5, 6.8 y en el medio de control de calidad (QC).
52. Allegar la validación de la metodología analítica completa para los IFA's Carbidopa y Levodopa en medio de pH 4.5 y 6.8, incluyendo los datos primarios, el protocolo y los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



53. Allegar certificado de los estándares empleados en la validación de las metodologías analíticas y en los perfiles de disolución de los productos evaluados.

54. Allegar las curvas de calibración de los estándares empleadas en la cuantificación de los IFA's de todos los perfiles de disolución.

3.1.7.2. FOVIRLAM ®TABLETAS RECUBIERTAS.

Expediente : 20068331
Radicado : 20191249705
Fecha : 16/12/2019
Interesado : Seven Pharma Colombia S.A.S
Fabricante : Hetero Labs Limited

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 300 mg de Tenofovir Disoproxil Fumarato + 300 mg de Lamivudina

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 la renovación del Registro Sanitario del producto de la referencia.

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

- 1. Allegar el Formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE), Código: ASS-RSA-FM079 diligenciado en formato Word.**
- 2. Allegar CVL o CPP de Estados Unidos, teniendo en cuenta que en el Formato de presentación de información se indica que el producto se comercializa en ese país.**

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3. **Allegar el soporte que demuestre que el centro 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.**
4. **Allegar la Póliza de riesgo que cubrió a los voluntarios en el estudio.**
5. **Allegar resultados de las concentraciones plasmáticas de Lamivudina del periodo 2 y el tiempo de muestreo para los sujetos 39 a 48, junto con los estándares de calibración y las muestras de control de calidad de la respectiva corrida.**
6. **Allegar resultados del parámetro Carry over obtenido en el desarrollo de la validación bioanalítica de Lamivudina de acuerdo con lo reportado en el folio 1565.**
7. **Allegar los soportes cromatográficos de las validaciones bioanalíticas de Lamivudina y Tenofovir Disoproxil Fumarato (mínimo 20%).**

3.1.7.3. TENARTA® L

Expediente : 20141140
Radicado : 20181032315 / 20191027624 / 20191150653
Fecha : 06/08/2019
Interesado : Mylan Laboratories Limited
Fabricante : Mylan Laboratories Limited

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 300 mg de Tenofovir Disoproxil Fumarato + 300 mg de Lamivudina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición en contra de la Resolución No. 2019028733 con el fin de conceder el Registro Sanitario para el producto de la referencia.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisados los argumentos allegados en el Recurso de Reposición a la Resolución 2019028733 de 12 de julio de 2019, y dado que el interesado aclara satisfactoriamente los motivos en que se basó la negación de concepto, emitida mediante Acta 10 de 2019 numeral 3.1.7.8, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto **TENARTA®** L Tenofovir Disoproxil fumarato 300mg Lamivudina 300mg Tableta fabricado por Mylan Laboratories Limited de India antes Matrix Laboratories Limited frente al producto de la referencia **Viread®** (Tenofovir disoproxil fumarate) 300mg Tabletas de Gilead Sciences y **EPIVIR®** (Lamivudina) 300mg Tabletas de GlaxoSmithKline.

Teniendo en cuenta que:

- El interesado dio respuesta a cuál es la relación existente entre el Patrocinador de estudio Matrix Laboratorios Ltda (nombrado dentro del cuerpo del estudio como fabricante), con el fabricante dado por el interesado Mylan Laboratories Limited.
- El interesado allega el soporte de la certificación del centro Bioanalítico Manipal AcuNova KH completo y legible, en los términos establecidos por la Resolución 1124 de 2016.

**3.1.7.4. TEMAZ® 250 MG
 TEMAZ® 100 MG
 TEMAZ® 20 MG**

Expediente : 20064165
Radicado : 20191255153
Fecha : 19/12/2019
Interesado : Seven Pharma Colombia S.A.S
Fabricante : Hetero Labs Limited Unit VI

Composición:

- Cada cápsula contiene 250 mg de Temozolomida
- Cada cápsula contiene 100 mg de Temozolomida

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Cada cápsula contiene 20 mg de Temozolomida

Forma farmacéutica: Cápsula dura

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 a fin de conceder la aprobación de los nuevos estudios de Bioexcención 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:

1. Teniendo en cuenta que los estudios para TEMAZ® Capsulas 250mg, 100mg y 20mg fueron aprobados en el 2013 mediante el Acta No. 42 de 2013 con la normatividad vigente en el momento y que la norma que rige en la actualidad, la Resolución 1124 de 2016, establece que los estudios de Bioequivalencia sean evaluados bajo los criterios de la normatividad actual, se requiere:

Allegar el estudio de Bioequivalencia In vitro para TEMAZ® 250mg, TEMAZ® 100mg y TEMAZ® 20mg en las condiciones establecidas por la Resolución 1124 de 2016, incluyendo los perfiles de disolución comparativos entre el producto test y el producto de referencia a los pH 1,2; 4,5 y 6,8, junto con la validación de la metodología analítica completa (a los pH 1,2; 4,5 y 6,8) con los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema y los certificados de análisis de los estándares de trabajo y los estándares primarios con los que fueron caracterizados.

Tenga en cuenta que debe allegar los datos de permeabilidad de la literatura, los soportes cromatográficos (20% del total de los obtenidos) de los perfiles de disolución comparativos y el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia tanto para el producto en estudio como para el de la referencia.

Recuerde seguir las recomendaciones para la realización y evaluación de perfiles de disolución comparativos (Resolución 1124 de 2016 Numeral 10.6).

2. En cuanto a los perfiles de disolución allegados usando un aparato de canastilla a 100 rpm en un volumen de 900 mL y medio de disolución Agua, recuerde que, si bien es cierto que Temozolomida puede optar a bioexcención, no es suficiente presentar el perfil comparativo únicamente al pH de control

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de calidad como lo expresa la Resolución 1124 Numeral 10. “Cabe señalar que, aunque las pruebas de disolución recomendadas en la Farmacopea Internacional (Ph.Int.) (20) para control de calidad han sido diseñados para ser compatibles con los ensayos de disolución para bioexención, no cumplen todos los requisitos para la evaluación de la equivalencia de los productos de fuentes múltiples frente a los productos de referencia. Los ensayos de disolución para fines de control de calidad, incluyendo los descritos en otras farmacopeas, no se refieren a todas las condiciones de prueba necesarias para la evaluación de la equivalencia de productos de fuentes múltiples y no debe ser aplicado para este propósito.”

Los perfiles allegados presentan las siguientes observaciones generales para TEMAZ® 250MG y TEMAZ® 100MG:

- a. El informe del ensayo allegado no establece criterios/rangos de aceptación y la conclusión del mismo no hace referencia a la demostración de similaridad entre el producto test y el producto de referencia.**
- b. Es necesario el calculo de F2 para demostrar similaridad entre el producto test y el producto de referencia, dado que el % de disolución de Temozolomida del producto de referencia es inferior al 85% en 15 min, sin embargo tener en cuenta que para utilizar los datos medios el coeficiente de porcentaje de variación en los puntos de tiempo de hasta 10 minutos deben ser no más de 20% y en otros puntos de tiempo no deberían ser más de 10%, lo cual no se cumple para %CV del producto de referencia.**

Para la concentración de TEMAZ® 20mg:

- a. El informe del ensayo allegado no establece criterios/rangos de aceptación y la conclusión del mismo no hace referencia a la demostración de similaridad entre el producto test y el producto de referencia.**
- b. El producto de referencia se encuentra vencido en el momento del ensayo de disolución.**

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3. Al realizar la evaluación de los excipientes críticos de TEMAZ® 250mg, TEMAZ® 100mg y TEMAZ® 20mg se encontró que el producto de referencia TEMODAR® de Merck Sharp contiene lauril sulfato de sodio un excipiente crítico, el cual no esta presente en el producto test TEMAZ®, por favor allegar la evaluación del impacto que esto podría tener en la biodisponibilidad del IFA. Tener cuenta lo establecido en la Resolución 1124 de 2016 Numeral 10.2 *“En todos los casos, deben ser utilizados excipientes usuales en cantidades bien establecidas en productos multifuente. Se deben identificar los excipientes que pueden afectar la biodisponibilidad (BD) del IFA, por ejemplo, manitol, sorbitol o surfactantes, deben ser identificados y su impacto debe ser evaluado. Estos excipientes críticos no deben diferir cualitativamente y deben ser cuantitativamente similares entre el producto de prueba y el producto de comparación.”*
4. Dado que en el formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE), el interesado afirma que el producto TEMAZ® Capsulas 250mg, 100mg y 20mg fabricado por Hetero Labs Limited Unit V. Block VB, India se comercializa en Europa, se solicita adjuntar CVL o CPP proveniente de alguno de estos países, cuya autoridad regulatoria sanitaria se encuentre contemplada en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.
5. Allegar el soporte de la transferencia de tecnología del proceso de manufactura entre las plantas *Hetero Labs Limited Unit V. Block VB, India* y *HETEROLABS LIMITED UNIT VI, India* de acuerdo a la Guía de la OMS sobre variaciones de los productos farmacéuticos, siguiendo lo establecido en el numeral 10.5 de la resolución 1124 de 2016 para productos TEMAZ® Capsulas 250mg, 100mg y 20mg.
6. Se recomienda al Grupo de Registros Sanitarios la verificación de los demás requisitos para la aprobación de la modificación solicitada para los productos TEMAZ® Capsulas 250mg, 100mg y 20mg de acuerdo a la Guía de la OMS sobre variaciones de los productos farmacéuticos.

3.1.7.5. GLIVEC® 100 MG COMPRIMIDOS CON CUBIERTA PELICULAR

Expediente : 19939440

Acta No. 15 de 2020 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





Radicado : 20191257225
Fecha : 20/12/2019
Interesado : Novartis de Colombia S.A
Fabricante : Novartis Pharma Stein AG. Pharmaceutical Operations Scheweiz

Composición:

Cada comprimido con cubierta pelicular contiene 119. 5 mg de Mesilato de Imatinib equivalente a 100 mg de Imatinib base

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

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 para la modificación del Registro Sanitario del producto de la referencia.

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

1. **Allegar los resultados individuales del ensayo de disolución comparativo (para cada una de las 12 unidades en cada uno de los tiempos de muestreo, tanto para el producto test y referencia), así como los datos primarios y el 20% espectros como soporte, en donde se indique la fecha y centro donde fueron realizados.**
2. **Por favor indicar cuál fue el centro donde se realizó la etapa analítica del estudio, pues en el “FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE)” no se encuentra diligenciada esta información y tampoco es clara en el dossier. Allegar el soporte que demuestre que el centro 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.**
3. **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%.**
4. **Aclarar cuáles fueron los lotes del producto test empleados en el ensayo de disolución in vitro pues en el formato de BD y BE hacen referencia a los lotes**

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



W0040, WX404 y W0001, sin embargo en el estudio allegado el ensayo de disolución comparativo únicamente hacen referencia al lote W0040, como se evidencia en los Folios 63-64 *“Comparative dissolution results in 0.1 N HCl between three batches of Glivec FCT 100 mg manufactured according to the current manufacturing process and one batch of Glivec FCT 100 mg manufactured according to the proposed manufacturing process are presented”*

5. Aclarar porque en el *“Summary of changes in manufacturing process”* (FOLIO 63) del documento DMPK R1600751 *“Biopharmaceutical assessment – minor changes in the manufacturing process for Glivec FCT 100 mg”* donde se reportan los resultados de los perfiles de disolución comparativos, no se incluyen los cambios con respecto a la adición de un control de calidad en proceso y el tiempo de almacenamiento del granel, los cuales también se incluyen en la solicitud de modificación de registro sanitario.
6. Allegar perfiles de disolución para 2 lotes adicionales de Glivec FCT 100mg fabricado de acuerdo con el proceso de manufactura propuesto. Según lo establece la Guía de la OMS sobre variaciones de los productos farmacéuticos, siguiendo lo establecido en el numeral 10.5 de la resolución 1124 de 2016. Por favor incluir los resultados individuales (para cada una de las 12 unidades en cada uno de los tiempos de muestreo, tanto para el producto test y referencia), así como los datos primarios y el 20% espectros como soporte, en donde se indique la fecha y centro donde fueron realizados.
7. Allegar soportes de los espectros 20% de la validación de la metodología analítica VR 50111B (AS2031) presentada en el radicado 2013092279.
8. Allegar el certificado de análisis del Estándar de Referencia STI571 Lote 992202 REF, indicar si es un estándar primario o secundario, en caso de ser secundario por favor allegar el certificado de análisis del estándar con el que fue caracterizado.
9. Indicar cuál es el límite inferior de cuantificación de la metodología analítica y como fue determinado.
10. Indicar el modelo del espectrofotómetro UV y las condiciones espectrofotométricas empleadas tanto en la validación de la metodología analítica como en el estudio in vitro allegados, pues estos datos no quedan

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



claros en los folios 204 de la validación radicado 2013092279 y en el estudio in vitro presentado folio 57-65 del radicado 20191257225.

11. Se recomienda al grupo de Registros Sanitarios continuar con la evaluación de la modificación solicitada en los aspectos correspondientes.

3.1.7.6. SEROKIN (QUETIAPINA) 400 MG DE LIBERACIÓN EXTENDIDA

Expediente : 20175526
Radicado : 20201008020
Fecha : 17/01/2020
Interesado : Xinetix Pharma S.A.S
Fabricante : macleods pharmaceuticals LTD

Composición: Cada tableta recubierta de liberación extendida contiene 400 mg de Quetiapina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta de liberación extendida

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 para la obtención del Registro Sanitario nuevo 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:

Sobre el estudio In Vivo “Estudio de bioequivalencia en dosis única de Quetiapina fumarato 200 mg tabletas de liberación extendida (cada tableta de liberación extendida contiene quetiapina fumarato equivalente a 200 mg de quetiapina) elaboradas por Macleods pharmaceuticals Ltd, India en comparación con Seroquel XR® (quetiapina fumarato) 200 mg tabletas de liberación extendida (cada tableta contiene 230 mg de quetiapina fumarato equivalente a 200mg de quetiapina) elaboradas por AstraZeneca Pharmaceuticals LP, USA en voluntarios adultos sanos bajo condiciones de ayuno”, se requiere:

- 1. Aclarar porque los las muestras fueron almacenadas por 68 días a -50°C (folio 1505) si la estabilidad a largo plazo demostrada en la validación fue de 42 días a -50°C (Folio 1431).**

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2. Allegar los certificados de análisis de los estándares empleados en la validación de metodología bioanalítica.
3. En los folios 910, 911 se evidencia la carta de inspección al centro de Bioequivalencia Macleod Pharmaceuticals Ltd. Bioequivalence department G-2 expedida por FDA, por favor allegar el informe de inspección a establecimiento (Establishment Inspection Report) completo expedido por la agencia (donde se evidencie que áreas y procesos fueron sujetos de inspección y cuáles fueron las observaciones realizadas por la agencia de referencia).
4. Indicar cómo se garantiza la imparcialidad e independencia Si el fabricante es el encargado de realizar el estudio de bioequivalencia. Indicar como se garantiza el ciego en el análisis si todas las etapas (clínica, analítica y estadística) ocurren en las mismas instalaciones.
5. Considerando que el estudio fue realizado en 2011, 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.

Sobre el estudio In Vivo “*Estudio de biodisponibilidad en dosis única de quetiapina fumarato 200 mg tabletas de liberación extendida (cada tableta de liberación extendida contiene quetiapina fumarato equivalente a quetiapina 200 mg) elaboradas por Macleods Pharmaceuticals Ltd. India en comparación con Seroquel XR® (quetiapina fumarato) 200mg tabletas de liberación extendida (cada tableta contiene 230 mg de quetiapina fumarato equivalente a 200 mg de quetiapina) elaborado por Astra Zeneca Pharmaceuticals LP, USA en sujetos adultos sanos bajo condiciones postprandiales*”, se requiere:

6. Indicar porque las muestras fueron almacenadas durante 72 días a -50°C (Folio 2955) si la estabilidad demostrada en la validación fue de 42 días a -50°C (Folio 1431).
7. Indicar cómo se garantiza la imparcialidad e independencia Si el fabricante es el encargado de realizar el estudio de bioequivalencia. Indicar como se garantiza el ciego en el análisis si todas las etapas (Clínica, Analítica y Estadística) ocurren en las mismas instalaciones.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sobre los Perfiles de disolución comparativos para bioexenciones basadas en la proporcionalidad de dosis de las formulaciones SEROKIN (QUETIAPINA) 200mg, 150 mg, 300mg y 400 mg TABLETAS RECUBIERTAS DE LIBERACION EXTENDIDA:

8. Tenga en cuenta su aprobación está vinculada al pronunciamiento final del estudio In Vivo presentado en el radicado: 20201008020. Una bioexención basada en la proporcionalidad de dosis se podrá conceder cuando: Un estudio de equivalencia in vivo ha sido realizado y aprobado para al menos una de las concentraciones de la formulación en este caso la concentración de 200mg cumpliendo lo establecido en la resolución 1124 de 2016 Numeral 10.3.2.3.
9. Allegar los perfiles de disolución comparativos para bioexención basada en la proporcionalidad de dosis de las formulaciones SEROKIN 200mg, 150 mg, 300mg y 400 mg utilizando una metodología analítica más sensible como HPLC, incluyendo la validación de la metodología analítica. Recuerde que con fines de Bioequivalencia la validación de la metodología analítica debe presentarse completa y con los respectivos soportes cromatográficos (mínimo el 20%), tanto para el método como para el sistema. La validación analítica presentada solo corresponde al pH 1.2, y no cubre las condiciones a pH 4.5 y 6.8.
10. Allegar el 20% de los soportes cromatográficos de disolución In Vitro para todas las concentraciones evaluadas.
11. Por favor allegar una copia legible de la información presentada en el folio 4199 donde se presenta la evaluación de los datos y la conclusión del estudio, ya que la misma se encuentra borrosa y no es clara.

3.1.7.7. TAMSULOSINA CLORHIDRATO 0.4 MG CÁPSULAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA

Expediente : 20173542
Radicado : 20191236202
Fecha : 29/11/2019
Interesado : Novartis de Colombia S.A
Fabricante : Systhon Hispania, SL

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Composición: Cada cápsula de liberación modificada contiene 0.4 mg de Tamsulosina

Forma farmacéutica: Cápsula de liberación modificada

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 para la obtención del Registro Sanitario nuevo 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:

1. Aclarar las razones de los retiros de los voluntarios de los estudios TMI-P2-550 y TMI-P2-551.
2. Presentar los resultados de los perfiles de disolución a pH 4.5 comparativos del biolote fabricante Rottendorf Pharma GmbH frente a lotes fabricados por Synthon Hispania S.L.

3.1.7.8. ABACAVIR 600 MG Y LAMIVUDINA 300 MG

Expediente : 20008845
Radicado : 20191249902
Fecha : 16/12/2019
Interesado : Aurobindo Colombia Pharma S.A.S
Fabricante : Aurobindo Pharma Limited (UNIT III)

Composición:

Cada tableta contiene 702.780 mg de Sulfato de Abacavir equivalente a 600 mg de Abacavir + 300 mg de Lamivudina

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

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 para la renovación del Registro Sanitario del producto de la referencia.

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

Acta No. 15 de 2020 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





1. **Allegar resultados de la evaluación del parametro Limite de cuantificacion (In vitro) para los dos activos, adjuntar 20% de los cromatogramas, los calculos realizados y criterios de aceptación del mismo.**
2. **Aclarar cuales son las concentraciones de los dos analitos (abacavir y lamivudina) utilizadas en la evaluación del parámetro Precisión del sistema, indicar los cálculos realizados y la comparación contra el criterio de aceptación.**
3. **Allegar el 20% de los cromatogramas de la evaluación de los perfiles de disolución a los pH's 1,2; 4,5 y 6,8, adjuntar los datos primarios y los cálculos de las mediciones para obtener los porcentajes de disolución de cada punto (10, 15, 20, 30 y 45 minutos) para los dos analitos en los tres pH's, tanto para medicamento test como para medicamento referencia.**
4. **Allegar información de estudios de estabilidad de los analitos Abacavir sulfato y Lamivudina en los medios de disolución a los tres pHs: 1,2; 4,5 y 6,8. Adjuntar 20% de los cromatogramas, los cálculos realizados y los criterios de aceptación de los mismos.**
5. **Indicar el tamaño del lote test (AO6007001) sobre el cual se realizo el estudio (Numeral 7.3.1, Anexo técnico 1, Res. 1124 de 2016) y allegar certificado de calidad (o certificado de análisis) del producto referencia: Epzicom® lote R251098.**
6. **Allegar copia de los certificados de Buenas Practicas de Biodisponibilidad y Bioequivalencia tanto de la etapa clínica como de la etapa analítica del centro Trident Life Sciences Limited.**
7. **Allegar copia de la póliza de seguros que cubrió la evaluación clínica de la realización de los estudios, tanto en la fase de ayuno, así como para la cuantificación en fase de sujetos alimentados.**
8. **Aclarar el modelo estadístico para determinar el cálculo del tamaño de la muestra, el cálculo de poder y el coeficiente de variación intrasujeto para los dos activos. Indicar, además como fueron identificadas o codificadas las muestras biológicas para evitar la confusión y/o contaminación.**

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



9. **Allegar los resultados de la evaluación de los parámetros en la validación In vivo: Limite de detección, Limite de cuantificación y Efecto memoria (Carry over) para los dos analitos, adjuntar 20% de los cromatogramas, los cálculos realizados y criterios de aceptación de los mismos.**
10. **Aclarar como fue evaluada la estabilidad de las soluciones de trabajo de los analitos junto con sus respectivos estándares internos. Allegar 20% de los cromatogramas de la evaluación, los cálculos realizados y el criterio de aceptación del parámetro (validación In vivo).**

3.1.7.9. LAMOTRIGINA 200 MG

Expediente : 20060310
Radicado : 20191251436
Fecha : 17/12/2019
Interesado : Tecnoquimicas S.A
Fabricante : Tecnoquimicas S.A. (Planta Jamundi)

Composición: Cada tableta dispersable contiene 200 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 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:

1. **Allegar copia del Certificado de Buenas Prácticas de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la etapa analítica del centro donde fue realizado el procedimiento de análisis de las muestras y copia de la renovación del Certificado de Buenas Prácticas de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el centro de la etapa clínica.**

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2. Adjuntar la carta de aprobación del protocolo No. 006-11 del 06/sep 2012 por parte del comité de ética certificado y copia de la póliza de seguros que cubrió a los sujetos participantes durante la duración del estudio en su totalidad.
3. Aclarar la situación de los individuos V1, V6, V8, V12 y V17 durante el desarrollo del estudio, indicar si fueron retirados o abandonaron el estudio durante su realización.
4. Allegar copia de las monitorias, auditorias internas u otros procedimientos de control realizados a el instituto que realizó el estudio. Incluir el cronograma del estudio donde se describan todas las actividades realizadas y sus tiempos programados.
5. Allegar 20% de los cromatogramas originales y los datos primarios de la evaluación de los parámetros: Efecto Carry Over (efecto memoria), Integridad de la dilución, Efecto matriz y estabilidad de las soluciones de trabajo con estándar interno. Adjuntar adicionalmente, 20% de los cromatogramas originales de la evaluación de los parámetros: Especificidad, Limite de detección, Limite de cuantificación y Exactitud.
6. Allegar certificados de análisis de los estándares de Lamotrigina y Metilparabeno utilizados para la validación de la metodología analítica y en la cuantificación del analito en plasma.
7. Aclarar el modelo estadístico empleado para el cálculo del tamaño de la muestra utilizado e indicar el cálculo de poder de la misma.
8. Aclarar porque si se presentan diferencias estadísticamente significativas en los valores de Tmax entre los medicamentos evaluados, se concluye que los productos son bioequivalentes.

3.1.7.10. ABIRATERONA 250 MG TABLETAS

Expediente : 20149212
Radicado : 20181160450 / 20191152397
Fecha : 09/08/2019
Interesado : Cipla Limited

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Fabricante : Aizant Drug Research Solutions PVT LTD

Composición: Cada tableta contiene 250 mg de Abiraterona

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019005158 emitido mediante Acta No. 33 de 2018 numeral 3.1.7.3, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para la obtención del Registro Sanitario nuevo para el producto de la referencia.

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.

3.1.7.11. METOPROLOL TABLETAS 100 mg

Expediente : 19924180

Radicado : 20191033549 / 20191141808

Fecha : 25/07/2019

Interesado : Laboratorios Laproff S.A

Fabricante : Laboratorio Profesional Farmaceutico Laproff S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Metoprolol Tartrato

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019005955 emitido mediante Acta No. 10 de 2019 numeral 3.1.7.10, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora no recomienda aceptar los perfiles de disolución allegados como respuesta a los requerimientos del acta 10 de 2019, numeral 3.1.7.6. Lo anterior, por cuanto:

Acta No. 15 de 2020 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





1. La metodología empleada para el desarrollo de la prueba de solubilidad no fue la adecuada por cuanto no se siguió un método de solubilidad recomendado, por ejemplo, el método por agitación del matraz (solubilidad en equilibrio). Adicionalmente, el método de agitación empleado en este estudio fue realizado por el Procedimiento de la monografía individual del producto sin garantizar que el mecanismo de agitación en un equipo de Disolución haya sido adecuado para un volumen de 250 mL.
2. Si bien fue acertado realizar una nueva validación y por ende unos nuevos perfiles, dicha validación, no incluye los parámetros de robustez, límite inferior de cuantificación, ni límite de detección. No se realizan curvas de calibración para la cuantificación aun cuando el porcentaje disuelto cambia en el tiempo y no es 100% en todos los tiempos evaluados.

3.1.7.12. METOTREXATO TABLETAS X 2.5 MG

Expediente : 20062852
Radicado : 20191255392
Fecha : 19/12/2019
Interesado : Ropsohn Therapeutics S.A.S
Fabricante : Naprod Life Sciences PVT. LTD

Composición: Cada tableta contiene 2.5 mg de Metotrexate

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 vivo para la renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora requerir al interesado en el sentido de:

1. Allegar estudio de bioequivalencia in vivo para el producto de la referencia de acuerdo con los criterios establecidos en la Resolución 1124 de 2016, dado que lo allegado corresponde a perfil farmacocinético con descripción de la biodisponibilidad comparado con datos de la literatura. Adicionalmente, tenga en cuenta que el producto METOTREXATO TABLETAS X 2.5 MG es de estrecho

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



margen terapéutico por lo cual el rango de aceptación de bioequivalencia es de 90,00 – 111,11% de acuerdo con la norma en mención.

2. Con el estudio de bioequivalencia requerido en el punto anterior, el interesado debe allegar validación de la metodología bioanalítica completa de acuerdo con los criterios establecidos en la Guía de métodos bioanalíticos de la EMA (European Medicines Agency), 2011.
3. Con el estudio de bioequivalencia requerido en el punto inicial, el interesado debe allegar el Formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE), Código: ASS-RSA-FM079 diligenciado en formato Word.

3.1.7.13. LETROZOL 2,5 MG

Expediente : 20024551
Radicado : 20191225666
Fecha : 15/11/2019
Interesado : Calier Farmacéutica de Colombia
Fabricante : Kern Pharma S.L

Composición: Cada tableta cubierta con película contiene 2.5 mg de Letrozol

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 / in vitro 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:

In vitro:

1. **Allegar los datos de la prueba de solubilidad, en los términos establecidos en la Resolución 1124 de 2016.**

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2. Indicar los datos de permeabilidad que demuestren que el producto puede optar a bioexención por el sistema de Clasificación Biofarmacéutica.
3. Realizar el cálculo de f_2 siguiendo las recomendaciones del numeral 10.6 del anexo 1 de la resolución 1124 de 2016 “Un máximo de un punto de tiempo se debe considerar después de que el 85% de disolución se ha alcanzado en el producto de referencia (comparador); 9 En el caso en el que 85% de disolución no pueda ser alcanzada debido a la mala solubilidad del IFA o el mecanismo de liberación de la forma de dosificación, la disolución debe llevarse a cabo hasta que se ha alcanzado una asíntota (meseta)”
4. Allegar la validación de la metodología analítica completa y con los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema.

In Vivo:

5. Allegar el CVL o CPP del producto de un país de referencia.
6. Aclarar por qué no se realizó el efecto matriz en la validación analítica.
7. Aclarar la relación entre Lab Idifarma – Kern pharma y Calier farmacéutica de Colombia.

3.1.7.14. LAMCAVIR TABLETAS

Expediente : 20014088
Radicado : 20191241657
Fecha : 05/12/2019
Interesado : Humax Pharmaceutical S.A
Fabricante : Farmatech S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 300 mg de Lamivudina + 600 mg de Abacavir

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Acta No. 15 de 2020 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 in vitro para la renovación del Registro Sanitario 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:

Para optar a una bioexención los productos que contienen un IFA clase 3 todos los excipientes en la formulación del producto propuesto deben ser cualitativamente iguales y cuantitativamente similares a los del producto de comparación, según la definición de los límites de calidad de la OMS sobre los cambios cuantitativos permitidos en excipientes para una variación (23). Condición que no se cumple para el producto LAMCAVIR.

1. Allegar el soporte que demuestre que el centro 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.
2. Allegar los datos de la prueba de solubilidad, en los términos establecidos en la Resolución 1124 de 2016.
3. Indicar los datos de permeabilidad que demuestren que el producto puede optar a bioexención por el sistema de Clasificación Biofarmacéutica.
4. Allegar la información completa como el protocolo y el informe del estudio de bioexención.
5. Con fines de bioequivalencia la validación de la metodología analítica debe presentarse completa y con los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema.
6. 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%.
7. Aclarar cual fue el tamaño de lote utilizado para la realización del estudio de bioexención

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.7.15. MYSTIKA®(PREGABALINA) 75 MG

Expediente : 20174127
Radicado : 20191244572
Fecha : 10/12/2019
Interesado : Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Fabricante : Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.

Composición: Cada tableta contiene 75 mg de Pregabalina

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 para la obtención del Registro Sanitario 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:

1. **Allegar el Formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE), Código: ASS-RSA-FM079 diligenciado en formato Word.**
2. **Aclarar el tamaño del Lote industrial de los productos test (KAU1, KAU2, KAT9) y referencia (Lote: G592) empleados en el desarrollo de los perfiles de disolución. Las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Tenga en cuenta que en el numeral 7.3.1 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016 se indica que 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.**
3. **Allegar certificado de calidad del producto de referencia empleado en el desarrollo del estudio in vitro.**

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



4. **Demostrar que el uso de los excipientes incluidos en la formulación del producto multifuente están bien establecidos en productos que contienen ese IFA y que los excipientes utilizados no conducirán a diferencias entre el producto de referencia y el multifuente con respecto a los procesos que afectan la absorción o que puedan dar lugar a interacciones que alteren la farmacocinética del IFA. (Numeral 10.2 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016). Lo anterior es debido a que la formula cuali-cuantitativa del producto de estudio contiene excipientes críticos como polietilenglicoles y sales de magnesio, que podrían afectar la biodisponibilidad del IFA. Tener en cuenta que de acuerdo con la norma en mención; además de la comparación de los perfiles de disolución, también es necesario evaluar los excipientes de la formulación comprendiendo que los excipientes críticos no deben diferir cualitativamente y deben ser cuantitativamente similares entre el producto de prueba y el producto de comparación.**
5. **Allegar certificación que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio 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. Se allegó certificado de BPM del centro, sin embargo, no es claro si en la visita para la certificación se evaluó lo relacionado con solubilidad y perfiles de disolución de acuerdo con lo establecido en la circular No. 1000-113-18.**
6. **Allegar las gráficas de los perfiles de solubilidad realizados en el rango de pH de 1.2 a 7.5.**
7. **Allegar el soporte bibliográfico de permeabilidad referenciado en el folio 1919.**
8. **Allegar certificado de calidad de los estándares empleados en el desarrollo de los perfiles de disolución.**
9. **Allegar resultados del parámetro de linealidad de la validación analítica de perfiles de disolución de pH 1.2, 4.5 y 6.8.**

3.1.7.16. MICOFLAVIN 250

Expediente : 20033134
Radicado : 20191135657

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fecha : 17/07/2019
Interesado : Scandinavia Pharma Ltda
Fabricante : Laboratorios Clausen S.A.

Composición: Cada cápsula dura contiene 250 mg de Micofenolato de Mofetilo

Forma farmacéutica: Cápsula dura

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:

1. **Aclarar el tamaño del lote del producto Suprimun ® 250 Cáp. Lote: 00092 y adjuntar certificado analítico del producto de referencia: CellCept ® 250mg/Cap, lote M1228B01 donde se indiquen los resultados de la identificación y la valoración del activo.**
2. **Allegar el certificado de Buenas Practicas de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del centro referido en el documento para la etapa bioanalítica: Biovail Contract Research, 460 Comstock Road y allegar hoja de vida del responsable de la etapa estadística del estudio: Navdeep Coelho.**
3. **Allegar copia del estudio del patrocinador donde se evidencie el argumento estadístico para la determinación del tamaño de la muestra o la justificación basada en los parámetros farmacocinéticos para la selección de la misma. Allegar, además copia de la póliza donde se evidencie el aseguramiento de los voluntarios enrolados en el estudio durante la ejecución de la etapa clínica.**
4. **Aclarar cómo fue realizada la evaluación del “Efecto memoria” en el autoinyector del cromatógrafo para evitar la presencia de analitos de inyecciones previas en las inyecciones posteriores. Cuáles fueron los resultados obtenidos, los cromatogramas completos del ensayo y cuál fue el criterio de aceptación del parámetro.**

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.7.17. TAMSULOSINA 0.4 MG CAPSULAS RETARD

Expediente : 19984678
Radicado : 20201007496
Fecha : 16/01/2020
Interesado : Sanofi - Aventis de Colombia S.A.
Fabricante : Sanofi - Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada cápsula retard contiene 0.4 mg de Tamsulosina Clorhidrato al 100%

Forma farmacéutica: Cápsula 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 la modificación del Registro Sanitario del producto de la referencia.

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.

3.1.7.18. PREVIDINA

Expediente : 20150918
Radicado : 20181184203 / 20181213322 / 20191121818
Fecha : 27/06/2019
Interesado : Vantage Global Health Group Colombia S.A.S
Fabricante : Laboratorios Demac Ltda

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 600 mg de Abacavir Sulfato equivalente a Abacavir + 300 mg de Lamivudina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019003025 emitido mediante Acta No. 36 de 2018, numeral 3.1.7.3, con el fin de continuar con la aprobación del Registro Sanitario nuevo para el producto de la referencia.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

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.

3.1.7.19. PRELUDYO 300 mg

Expediente : 20028469
Radicado : 20191065280 / 20191247828
Fecha : 12/12/2019
Interesado : Tecnoquimicas S.A.
Fabricante : Tecnoquimicas S.A. Planta jamundi

Composición: Cada cápsula contiene 300 mg de Pregabalina

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020005840 emitido mediante Acta No. 23 del 2019 numeral 3.1.7.10, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro para el producto de la referencia.

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.

**3.1.7.20. REMBRE 70 MG
REMBRE 50 MG**

Expediente : 20115461
Radicado : 20191063717 / 20201073089
Fecha : 15/04/2020
Interesado : Biotoscana Farma S.A
Fabricante : Laboratorio LKM S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 70 mg de Dasatinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Acta No. 15 de 2020 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. 2020002284 emitido mediante Acta No. 25 de 2019 numeral 3.1.7.9, en el sentido de la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro para el producto de la referencia.

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.

3.1.7.21. JUNET® 150 TABLETAS RECUBIERTAS
JUNET® 100 mg
JUNET® 25 mg

Expediente : 20151436
Radicado : 20181191903 / 20181215839 / 20191034967 / 20191224453
Fecha : 14/11/2019
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
Fabricante : Synthon Chile Ltda

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 150 mg de Erlotinib
- Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Erlotinib
- Cada tableta recubierta contiene 25 mg de Erlotinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019011533 emitido mediante Acta No. 33 de 2018, numeral 3.1.7.15, con el fin de continuar con la obtención del Registro Sanitario nuevo para el producto de la referencia.

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



3.1.7.22. ASTIGMIN® 27 MG PARCHES TRANSDERMICOS

Expediente : 20139130
Radicado : 2017190680 / 20191027893
Fecha : 15/02/2019
Interesado : Humax Pharmaceutical S.A
Fabricante : SK Chemicals Co., LTD

Composición: Cada parche transdermico contiene 27 mg de Rivastigmina Base

Forma farmacéutica: Sistema transdérmico de liberación prolongada (parche)

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018015928 emitido mediante Acta No. 21 de 2018 numeral 3.1.7.8, en el sentido de allegar los soportes del centro de etapa clínica en el cual se desarrolló el estudio, con el fin de continuar con la obtención del Registro Sanitario Nuevo para el producto de la referencia.

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.

3.1.7.23. TENORMIN ® TABLETAS X 50 MG

Expediente : 46414
Radicado : 20201013085
Fecha : 23/01/2020
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.
Fabricante : AstraZeneca S.A. de C. V.

Composición: Cada tableta contiene 50 mg de Atenolol

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 para la Modificación del Registro Sanitario del producto de la referencia.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

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.

**3.1.7.24. LAPAROL® 8 MG PERAMPANEL TABLETA RECUBIERTA
LAPAROL® 6 MG PERAMPANEL TABLETA RECUBIERTA**

Expediente : 20176185
Radicado : 20201017904
Fecha : 30/01/2020
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S
Fabricante : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 8 mg de Perampanel
- Cada tableta recubierta contiene 6 mg de Perampanel

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 para el producto de la referencia.

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.

3.1.7.25. LEDOBOOK (LENALIDOMIDA) 25 MG CÁPSULAS

Expediente : 20176428
Radicado : 20201021452
Fecha : 05/02/2020
Interesado : Aurobindo Phama Colombia S.A
Fabricante : Eugia Pharma Specialities Limited

Composición: Cada cápsula contiene 25 mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

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 para el producto de la referencia.

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.

3.1.7.26. METOPROPOL TARTRATO 100 MG TABLETAS

Expediente : 20071992
Radicado : 20201031878
Fecha : 18/03/2020
Interesado : Ropsohn Laboratorios S.A.S
Fabricante : Ropsohn Laboratorios S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 100 mg de Metoprolol Tartrato

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 para continuar con la Renovación del Registro Sanitario del producto de la referencia.

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.

**3.1.7.27. DIVALSYN® 300 MG TABLETAS RECUBIERTAS
DIVALSYN® 100 MG TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 20177607 / 20177611
Radicado : 20201041510
Fecha : 28/02/2020
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S
Fabricante : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición:

Acta No. 15 de 2020 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





- Cada tableta recubierta contiene 300 mg de Vandetanib
- Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Vandetanib

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 / in vitro para el producto de la referencia.

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.

3.1.7.28. LUTIC TABLETAS 150 MG

Expediente : 19904593
Radicado : 20201058246
Fecha : 12/03/2020
Interesado : Laboratorios Legrand S.A
Fabricante : Laboratorios Legrand S.A

Composición: Cada tableta contiene 150 mg de Lamivudina

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

3.1.7.29. TAXOFEN 10 MG TAB

Expediente : 20134523
Radicado : 2017142095 / 20181228322 / 20191009325
Fecha : 21/01/2019

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Interesado : Blau Farmacéutica Colombia S.A.S
Fabricante : Blau Farmacéutica S.A.

Composición: Cada tableta contiene 10 mg de Tamoxifeno

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018010688 emitido mediante Acta No. 04 de 2018 SEM Numeral 3.1.7.2, con el fin de continuar con la obtención del Registro Sanitario nuevo para el producto de la referencia.

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.

3.1.7.30. TAXOFEN TAB 20MG

Expediente : 20134522
Radicado : 2017142085 / 20181228327 / 20191009324
Fecha : 21/01/2019
Interesado : Blau Farmacéutica Colombia S.A.S
Fabricante : Blau Farmacéutica S.A.

Composición: Cada tableta contiene 10 mg de Tamoxifeno

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018010687 emitido mediante Acta No. 04 de 2018 SEM Numeral 3.1.7.3 con el fin de continuar con la obtención del Registro Sanitario nuevo para el producto de la referencia.

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.

3.1.7.31. LENALIDOMIDA 25 MG CAPSULAS

Acta No. 15 de 2020 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

Expediente : 20152740
Radicado : 20181212314 / 20191238183
Fecha : 02/12/2019
Interesado : Novartis de Colombia S.A
Fabricante : Synthon Chile Ltda

Composición: Cada cápsula dura contiene 25 mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019012119 emitido mediante Acta No. 36 de 2018 numeral 3.1.7.9, con el fin de continuar con la aprobación del Registro Sanitario nuevo para el producto de la referencia.

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.

3.1.7.32. RYTMONORM® 300 MG TABLETAS

Expediente : 45821
Radicado : 20201056888
Fecha : 11/03/2020
Interesado : Laboratorio Fanco Colombiano Lafrancol S.A
Fabricante : Abbvie Deutschland GMBH & CO. KG

Composición: Cada tableta recubierta contiene 300 mg de Propafenona Clorhidrato

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 vitro para la modificación del Registro Sanitario del producto de la referencia.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

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.

3.1.7.33. NEXTERONA® 250 mg TABLETA

Expediente : 20137931
Radicado : 2017179389 / 20191050885
Fecha : 23/03/2019
Interesado : Next Pharma Sourcing S.A.S
Fabricante : Aizant Drug Research Solutions PVT LTD

Composición: Cada tableta recubierta contiene 250 mg de Abiraterone Acetato

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019000445 emitido mediante Acta No. 30 de 2018 numeral 3.1.7.23, con el fin de continuar con la aprobación del Registro Sanitario nuevo para el producto de la referencia.

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.

3.1.7.34. FEMARA 2.5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 223139
Radicado : 20191013188 / 20191221995
Fecha : 12/11/2019
Interesado : Novartis de Colombia S.A.
Fabricante : Novartis Pharma Stein A.G.

Composición: Cada comprimido contiene 2.5 mg de Letrozol

Forma farmacéutica: Tableta

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

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 para el producto de la referencia.

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.

3.1.7.35. TIROXIN ® 125 TABLETAS

Expediente : 19943015
Radicado : 20191255398
Fecha : 19/12/2019
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S
Fabricante : Laboratorios Siegfried S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 125 mcg de Levotiroxina Sódica

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 para el producto de la referencia.

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.

3.1.7.36. TIROXIN 25 MCG TABLETAS

Expediente : 20009747
Radicado : 20201007501
Fecha : 16/01/2020
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S
Fabricante : Claripack S.A.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

Composición: Cada tableta contiene 25 mcg de Levotiroxina Sódica

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 para la renovación del Registro Sanitario del producto de la referencia.

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.

3.1.7.37. VALCOTE® ER 500 MG

Expediente : 20119257
Radicado : 20191254609
Fecha : 19/12/2019
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S
Fabricante : Abbott Laboratorios Do Brasil Ltda.

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene 500 mg de Ácido Valpróico

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 vitro para la modificación del Registro Sanitario del producto de la referencia.

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.

3.1.7.38. PRAMIXOLE 1.5 MG TAB

Expediente : 20127416
Radicado : 2017066484 / 20181225177 / 20201031347
Fecha : 18/02/2020

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

Interesado : Laboratorios Legrand S.A
Fabricante : Macleods Pharmaceuticals LTD

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene 1.5 mg de Pramipexol Base

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018012908 emitido mediante Acta No. 03 de 2018 numeral 3.1.7.9, con el fin de continuar con la obtención del Registro Sanitario nuevo para el producto de la referencia.

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.

3.1.7.39. TROMUS 0.750 mg

Expediente : 20138695
Radicado : 2017186620 / 20191011089 / 20191047874 / 20191249308
Fecha : 13/12/2019
Interesado : Eurofarma Colombia S.A.S
Fabricante : Eurofarma Laboratorios S.A.

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene 0.75 mg de Pramipexol

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición en contra de la Resolución No. 2019050938 mediante la cual se niega el Registro Sanitario solicitado mediante radicado No. 2017186620.

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.

3.1.7.40. INDERAL TABLETAS 40 MG

Acta No. 15 de 2020 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

Expediente : 30270
Radicado : 20181249990 / 20191225167
Fecha : 15/11/2019
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S
Fabricante : AstraZeneca S.A. de C. V.

Composición: Cada tableta contiene 40 mg de Propranolol Clorhidrato

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019009513 emitido mediante Acta No. 07 de 2019 SEM numeral 3.1.7.2, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro para la modificación del Registro Sanitario del producto de la referencia.

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.

3.1.7.41. LOTINERCAN 150 MG TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 20132367
Radicado : 20191190293
Fecha : 09/27/2019
Interesado : Willow Pharma S.A.S.
Fabricante : Corealis Pharma

Composición: Cada tableta recubierta contiene 150 mg de Erlotinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Acta No. 15 de 2020 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 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 por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.7.42. MARTESIA® 75 mg

Expediente : 20015001
Radicado : 20191129769
Fecha : 7/9/2019
Interesado : Scandinavia Pharma LTDA
Fabricante : Roemmers S.A. / Mega Labs S.A.

Composición: Cada cápsula dura contiene 75 mg de pregabalina.

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aprobación de los estudios de bioexención del producto de la referencia

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 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN Y POSOLOGÍA

3.1.9.1. DIPROSALIC® UNGÜENTO

Expediente : 20070719
Radicado : 20191253369
Fecha : 18/12/2019
Interesado : Merck Sharp & Dohme Corp.

Composición:

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Cada 100g contiene Betametasona dipropionato equivalente a betametasona base 0,050g y ácido salicílico micronizado 3g

Forma farmacéutica: Crema

Indicación: Queratolítico. Útil en el manejo de enfermedades hiperqueratósicas y Eritematoescamosas.

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 precauciones y advertencias
- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas
- Información para el prescriptor, versión: 082017

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

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes

Presencia de procesos tuberculosos o sifilíticos, infecciones víricas de la piel (por ejemplo, herpes o varicela)

Rosácea, acné, dermatitis perioral, prurito perianal y genital

Infecciones fúngicas o bacterianas de la piel sin una terapia adecuada

Nuevas precauciones y advertencias

No debe usarse la oclusión, ya que en estas circunstancias la acción queratolítica del ácido salicílico puede conducir a una mayor absorción del esteroide.

La toxicidad local y sistémica es común, especialmente después de un uso prolongado y continuo en grandes áreas de piel dañada, en flexiones o con oclusión de polietileno. Si se usa en niños o en la cara, los cursos deben limitarse a 5 días. Se debe evitar la terapia continua a largo plazo en todos los pacientes, independientemente de su edad.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





No debe entrar en contacto con los ojos, heridas abiertas ni mucosas (por ejemplo, el área genital) y las membranas mucosas.

La absorción sistémica de dipropionato de betametasona y ácido salicílico puede aumentarse si se tratan áreas extensas de la superficie corporal o pliegues de la piel durante períodos prolongados o con cantidades excesivas de esteroides. Deben tomarse las precauciones adecuadas en estas circunstancias, particularmente con bebés y niños.

Cualquiera de los efectos adversos que se han notificado del uso sistémico de corticosteroides, incluyendo la supresión adrenal, pueden aparecer con corticosteroides tópicos, especialmente en niños.

Se debe discontinuar el tratamiento e instaurarse la terapia apropiada en caso de que se produzca una excesiva sequedad, mayor irritación de la piel o sensibilización con el uso.

Se pueden producir alteraciones visuales con el uso sistémico y tópico de corticosteroide. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa y otras alteraciones visuales, debe consultar con un oftalmólogo, para evaluar la presencia de cataratas, glaucoma o enfermedades raras como Coriorretinopatía Serosa Central (CRSC).

Población pediátrica:

En los niños se produce una mayor absorción de los corticosteroides y del ácido salicílico como consecuencia de un valor elevado del cociente entre superficie y peso corporal, teniendo mayor riesgo de efectos adversos. Los niños pueden mostrar una mayor susceptibilidad a presentar una supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, inducida por los corticosteroides tópicos que los pacientes adultos.

Con el uso de corticosteroides tópicos en niños se ha notificado supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, síndrome de Cushing, retraso en el crecimiento, ganancia insuficiente de peso e hipertensión intracraneal.

Las manifestaciones de la supresión suprarrenal en el niño incluyen unos niveles plasmáticos de cortisol bajos y la ausencia de respuesta a la estimulación con ACTH. Las manifestaciones de hipertensión intracraneal comprenden protrusión de

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



fontanelas, cefalea y papiledema bilateral.

Uso durante el embarazo y la lactancia

Como no se ha establecido la seguridad del uso de los corticosteroides tópicos en mujeres embarazadas, los fármacos de esta clase deben usarse durante el embarazo solamente si el beneficio potencial justificara el riesgo potencial para el feto.

Los fármacos de esta clase no deben usarse extensamente en grandes cantidades ni por periodos prolongados de tiempo en las pacientes embarazadas.

Como no se sabe si la administración tópica de corticosteroides puede dar lugar a una absorción sistémica suficiente para producir cantidades detectables en la leche materna, se debe tomar la decisión de suspender la lactancia o el uso del fármaco, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Nueva posología

Una capa delgada debe ser aplicada para cubrir completamente el área afectada, dos veces al día en la mañana y en la noche.

Para algunos pacientes, la terapia de mantenimiento adecuada puede ser lograda con menos frecuencia de administración.

Se recomienda prescribir el medicamento por dos semanas y si en este periodo de tiempo no se obtiene una mejoría clínica, se debe revisar el diagnóstico.

Niños: La dosis en niños debe limitarse a 5 días.

Nuevas reacciones adversas

Reacciones adversas que han sido reportadas con el uso de corticoides tópicos incluyen: ardor, prurito, irritación, sequedad, foliculitis, hipertrichosis, erupciones acneiformes, hipopigmentación, dermatitis perioral, dermatitis alérgica por contacto.

Reacciones adversas sistémicas, como visión borrosa, también se han notificado con el uso de corticosteroides tópicos.

Los siguientes pueden ocurrir con mayor frecuencia con el uso de apósitos

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



oclusivos: maceración de piel, infección secundaria, atrofia de la piel, estrías y miliaria.

Trastornos del sistema inmunológico: Muy raras: hipersensibilidad local (si se produce, se debe interrumpir el tratamiento).

Trastornos endocrinos: Muy raras: supresión del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA), síndrome de Cushing (ej., cara redondeada, obesidad en el tronco, acumulación de grasa en la zona cervical, síntomas psiquiátricos, etc.), en niños retraso en la ganancia de peso y en el crecimiento. Disminución de los niveles de cortisol internos.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Muy raras: hiperglucemia, glucosuria, trastornos oculares, aumento del colesterol total, lipoproteínas de baja densidad y triglicéridos. Frecuencia no conocida: cataratas, glaucoma.

Trastornos vasculares: Muy raras: hipertensión.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Frecuentes: picor, quemazón local de la piel/dolor de piel. Muy raras: dermatitis de contacto alérgica/dermatitis; eritema, erupción, urticaria, psoriasis pustular, piel delgada/atrofia en la piel, piel arrugada, sequedad de piel, estrías, telangiectasias, alopecia, hipertrichosis, micosis, equimosis, acné, foliculitis. Reacciones de hipersensibilidad y decoloración de la piel, irritación y principalmente, quemazón y prurito, dermatitis alérgica de contacto.

Adicionalmente, la Sala solicita ajustar la Información para el prescriptor, versión: 082017 al presente concepto.

3.1.9.2. RENOCIS (ACIDO DIMERCAPTOSUCCINICO 1,00000 MG)

Expediente : 19996664
Radicado : 20191207649
Fecha : 22/10/2019
Interesado : QUIRÚRGICOS LTDA

Composición: Cada Frasco contiene ACIDO DIMERCAPTOSUCCINICO 1,00000 mg

Forma farmacéutica: Polvo esteril para reconstituir a solución inyectable

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

Luego de reconstitución con la solución de pertecnetato (99mtc) de sodio, puede ser utilizado para: imágenes renales estáticas (planares o tomográficas), estudios morfológicos de la corteza renal, función renal individual, localización del riñón ectópico

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 Posología
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de interacciones
- Modificación de embarazo y Lactancia
- Modificación de reacciones adversas

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

- **Modificación de Posología**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de interacciones**
- **Modificación de embarazo y Lactancia**
- **Modificación de reacciones adversas**

Nueva posología

Dosis

Adultos y ancianos

En un paciente que pesa aproximadamente 70 kg, la actividad recomendada es de entre 30 y 120 MBq.

Insuficiencia renal

La radiactividad a administrar debe determinarse cuidadosamente ya que es posible una mayor exposición a la radiación en estos pacientes.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Población pediátrica

El uso de este medicamento en niños y adolescentes debe decidirse después de una evaluación cuidadosa de las necesidades clínicas y el equilibrio beneficio / riesgo en esta población. Las actividades administradas en niños y adolescentes deben adaptarse de acuerdo con las recomendaciones del Grupo de trabajo pediátrico del EANM (2016). Estas actividades se pueden determinar multiplicando la actividad básica (dada para fines de cálculo) por el factor de corrección correspondiente a la masa corporal del paciente joven, que se proporciona en la tabla a continuación:

Actividad (MBq) administrada= 6.8 x factor de corrección

Masa Corporal (kg)	Factor de corrección	Masa Corporal (kg)	Factor de corrección	Masa Corporal (kg)	Factor de corrección
3	1*	22	5.29	42	9.14
4	1.14*	24	5.71	44	9.57
6	1.71*	26	6.14	46	10.00
8	2.14*	28	6.43	48	10.29
10	2.71*	30	6.86	50	10.71
12	3.14	32	7.29	52-54	11.29
14	3.57	34	7.72	56-58	12.00
16	4.00	36	8.00	60-62	12.71
18	4.43	38	8.43	64-66	13.43
20	4.86	40	8.86	68	14.00

La actividad mínima que se inyectará, sea cual sea la técnica de imagen indicada, es de 18,5 MBq.

Forma de administración
Via intravenosa.

Presentación multidosis.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento.
Este medicamento se debe radiomarcarse antes de su administración al paciente.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para consultar las instrucciones de radiomarcaje y de control de la pureza radioquímica del medicamento antes de la administración, ver sección 12.

Para consultar la preparación del paciente, ver sección 4.4.

Adquisición de las imágenes

Pueden empezar a adquirirse imágenes de una a tres horas después de la inyección.

En caso de insuficiencia renal u obstrucción de las vías urinarias, puede ser necesario tomar las imágenes más tarde (de 6 a 24 horas después de la inyección).

Nuevas precauciones y advertencias

Riesgo de reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas:

En caso de que se produzca una reacción de hipersensibilidad o anafiláctica, debe interrumpirse inmediatamente la administración del medicamento y comenzarse un tratamiento por vía intravenosa cuando sea necesario. Con el fin de facilitar una asistencia rápida en caso de urgencia, se recomienda tener inmediatamente a mano los medicamentos y materiales precisos, especialmente una cánula de intubación endotraqueal y material para la ventilación.

Justificación del beneficio/riesgo individual

La exposición de cada paciente a la radiación ionizante debe estar justificada en función del posible beneficio. En todo caso, la actividad administrada a cada paciente debe ser la mínima posible para obtener la información diagnóstica requerida.

Pacientes con insuficiencia renal

La relación beneficio/riesgo debe determinarse cuidadosamente, ya que es posible que en estos pacientes aumente la exposición a la radiación.

Población pediátrica

En la población pediátrica (niños de 1 a 18 años de edad), no existen datos sobre seguridad y eficacia del uso del radiofármaco por lo que debe considerarse

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cuidadosamente, en función de las necesidades clínicas y la evaluación de la relación riesgo / beneficio en este grupo de pacientes.

Debe considerarse cuidadosamente la indicación de uso, ya que la dosis eficaz por MBq es mayor que en los adultos

Preparación del paciente:

El paciente debe estar bien hidratado antes de comenzar la exploración y deberá orinar con tanta frecuencia como sea posible durante las primeras horas posteriores para reducir la exposición a la radiación ionizante.

Advertencias especiales:

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, por lo que se considera que prácticamente no contiene sodio.

Los radiofármacos deben ser recibidos, utilizados y administrados exclusivamente por personal cualificado, que esté debidamente autorizado para el uso y manipulación de radionucleidos, en centros asistenciales autorizados. Su recepción, almacenamiento, uso, transporte y eliminación están sujetos a las normas y/o licencias correspondientes de los organismos oficiales competentes.

Los radiofármacos destinados a la administración a pacientes deben ser preparados por el usuario de manera que cumplan tanto los requisitos de seguridad radiológica como de calidad farmacéutica.

Nuevas interacciones:

Algunos medicamentos pueden alterar la función renal y modificar la captación del tecnecio (99mTc) succímero, entre ellos:

- **Cloruro de amonio: Disminución importante de la captación renal del tecnecio (99mTc) succímero y aumento de la captación hepática.**
- **Bicarbonato de sodio: Disminución importante de la captación renal del tecnecio (99mTc) succímero y aumento de la captación hepática.**
- **Manitol: Disminución de la captación renal del tecnecio (99mTc) succímero.**

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina** (por ejemplo, el captopril): En los pacientes con estenosis unilateral de la arteria renal se puede observar una reducción de la captación renal del tecnecio (^{99m}Tc) succímero en el riñón afectado. Es un fenómeno reversible tras suspender la administración del inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina.
- **Quimioterapia:** Se ha demostrado que el metotrexato, la ciclofosfamida o la vincristina pueden afectar la biodistribución del succimer-tecnecio (^{99m}Tc)

Nuevo ítem de embarazo y lactancia

Si se prevé administrar un radiofármaco a una mujer en edad fértil, es importante determinar si está embarazada o no. Toda mujer que presente un retraso en la menstruación debe considerarse embarazada mientras no se demuestre lo contrario. En caso de duda sobre un posible embarazo (por amenorrea o ciclos menstruales muy irregulares, etc.) deben ofrecerse técnicas alternativas que no impliquen el uso de radiaciones ionizantes (si existiesen).

Embarazo

Las exploraciones en las que se utilizan radionúclidos en mujeres embarazadas suponen también la irradiación del feto. Durante el embarazo solo deben efectuarse las exploraciones estrictamente necesarias y siempre que el beneficio supere al riesgo para la mujer embarazada y el feto.

Lactancia

Antes de administrar un radiofármaco a una mujer en periodo de lactancia, debe considerarse como alternativa el retraso de la administración del radionúclido hasta la finalización del periodo de lactancia o, en caso contrario, es necesario asegurarse de que se ha escogido el radiofármaco más adecuado, teniendo en cuenta que la radiactividad pasa a la leche materna. Si se considera imprescindible administrarlo, debe interrumpirse la lactancia durante 12 horas y desecharse la leche extraída durante ese periodo.

Es preciso evitar todo contacto cercano con lactantes durante ese periodo.

Fertilidad

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha efectuado ningún estudio sobre fertilidad

Nuevas Reacciones adversas

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Hipersensibilidad

La exposición a la radiación ionizante está vinculada a la inducción de cáncer y a la posibilidad de desarrollar defectos hereditarios. Dado que la dosis eficaz es de 1,06 mSv cuando se administra la actividad máxima recomendada de 120 MBq, la probabilidad de aparición de estas reacciones adversas es muy baja.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

Reacciones anafilactoides

Las reacciones informadas fueron de leves a moderadas, pero no puede excluirse la aparición de reacciones graves. Los instrumentos apropiados (incluida la intubación endotraqueal y la ventilación) y los medicamentos deben estar disponibles para responder de inmediato en caso de emergencia.

Reacciones Vasovagales

Es probable que estos sean causados por el procedimiento en sí, especialmente en pacientes ansiosos, pero no se puede excluir una contribución del medicamento. Reacciones en el lugar de la inyección.

Las reacciones locales pueden incluir erupción cutánea, inflamación, hinchazón y edema. La causa probable de estas reacciones es la extravasación. La extravasación extensa puede requerir intervención quirúrgica”

Sobredosis

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En caso de administrar una actividad excesiva de tecnecio (99mTc) succímero, la dosis recibida por el paciente debe reducirse incrementando todo lo posible la eliminación del radionúclido del organismo mediante micción frecuente

**3.1.9.3. TRAMAL LONG® 100 mg TABLETAS
TRAMAL LONG® 50 mg TABLETAS**

Expediente : 26656 / 19961424
Radicado : 20181222474/ 20181222475
Fecha : 29/10/2018
Interesado : GRÜNENTHAL GMBH

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 50 mg de tramadol clorhidrato.
- Cada tableta recubierta contiene 100 mg de tramadol clorhidrato.

Forma farmacéutica: tabletas de liberación prolongada

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 precauciones o advertencias
- Modificación interacciones
- Inserto para el usuario, versión 3.1_CO_LONG de Septiembre 2018.
- Información para el prescriptor, versión 18.1_CO de Septiembre 2018

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:

Nueva Dosificación

La dosis debe adaptarse a la intensidad del dolor y la sensibilidad individual de cada paciente. Por lo general, se debe elegir la dosis efectiva más baja de analgésicos. No se debe exceder una dosis diaria de 400 mg de tramadol, excepto en circunstancias clínicas especiales.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



A menos que se indique lo contrario, debe administrarse de la siguiente manera:

Adultos

La dosis inicial habitual es de 50 a 100 mg de clorhidrato de tramadol dos veces al día, mañana y tarde. Si el nivel de analgesia es insuficiente, la dosis puede aumentarse a 150 mg o 200 mg de hidrocloreuro de tramadol, dos veces al día.

No debe administrarse en ningún caso durante un período más largo que el absolutamente necesario. Si debido a la naturaleza y a la intensidad de la enfermedad es aconsejable un tratamiento prolongado, deberá llevarse a cabo un control cuidadoso y periódico (con pausas en el tratamiento si es necesario) para establecer si es necesario proseguir con el tratamiento y durante cuánto tiempo

Población pediátrica

Tramadol está contraindicado en menores de 18 años

Pacientes de edad avanzada

En general no es necesario adaptar la dosis en pacientes de edad avanzada (hasta 75 años) sin insuficiencia renal o hepática sintomática. En pacientes de edad más avanzada (mayores de 75 años) puede producirse una prolongación de la eliminación. Por lo tanto, si es necesario, deben alargarse los intervalos de dosificación según las necesidades individuales del paciente.

Pacientes con insuficiencia renal, en diálisis y daño hepático.

En pacientes con insuficiencia renal y / o hepática, la eliminación de tramadol se retrasa. En estos pacientes, el intervalo de dosificación debe extenderse según las necesidades de los pacientes. Los comprimidos de liberación prolongada no se deben utilizar en pacientes con insuficiencia renal y / o hepática grave.

Forma de administración

Las tabletas no deben dividirse ni masticarse y deben tomarse enteras con una cantidad suficiente de bebida, independientemente de las comidas.

Nuevas Interacciones:

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacción entre tramadol y medicamentos serotoninérgicos

Tramadol no debe combinarse con inhibidores de la MAO.

Se han observado interacciones que ponen en peligro la vida del paciente y que afectan al sistema nervioso central, a la función respiratoria y cardiovascular, cuando se administran inhibidores de la MAO en los últimos 14 días previos a la utilización del opioide petidina. No se puede descartar que se produzcan las mismas interacciones con inhibidores de la MAO, durante el tratamiento con Tramal.

La administración simultánea de tramadol con medicamentos de acción depresora central, incluyendo el alcohol, puede potenciar los efectos sobre el sistema nervioso central.

Hasta ahora, los resultados de estudios farmacocinéticos han mostrado que con la administración concomitante o previa de cimetidina (inhibidor enzimático) es poco probable que ocurran interacciones clínicamente relevantes. La administración simultánea o previa de carbamazepina (inductor enzimático) puede disminuir el efecto analgésico o reducir la duración de la acción.

Tramadol puede provocar convulsiones e incrementar el potencial de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo (tales como bupropión, mirtazapina, tetrahidrocanabinol) para causar convulsiones.

La retirada de los medicamentos serotoninérgicos produce habitualmente una rápida mejora. El tratamiento dependerá de la naturaleza y gravedad de los síntomas.

Debe tenerse precaución durante el tratamiento concomitante de tramadol y derivados cumarínicos (por ejemplo, warfarina) ya que se han comunicado casos de aumento de la INR (relación normalizada internacional) con mayor sangrado y equimosis en algunos pacientes.

Otras sustancias activas conocidas por inhibir CYP3A4, tales como ketoconazol y eritromicina, podrían inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación) y probablemente también el metabolismo del metabolito activo O-desmetilado. No se ha analizado la importancia clínica de esta interacción.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

El uso concomitante de opioides con medicamentos sedantes como las benzodiacepinas o medicamentos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto acumulativo de la depresión del sistema nervioso central. La dosis y la duración del uso concomitante deben ser limitadas.

Uso concomitante de tramadol con fármacos serotoninérgicos, como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), inhibidores de la MAO, los antidepresivos tricíclicos y la mirtazapina pueden causar toxicidad serotoninérgica. El síndrome de serotonina es probable si se observa alguno de los siguientes síntomas:

- Clonus espontáneo.
- Clonus inducible u ocular acompañado de agitación o diaforesis.
- Temblor e hiperreflexia.
- Hipertonía y la temperatura corporal > 38 ° C y clonus inducible o ocularmente.

La Sala Especializada de Medicamentos requiere al interesado ajustar la indicación a lo aprobado mediante el Acta No. 27 de 2019, numeral 3.4.11. y ajustar contraindicaciones, precauciones y advertencias a lo aprobado mediante concepto emitido en el Acta No. 26 de 2018, numeral 3.4.1.

Adicionalmente, la Sala solicita al interesado ajustar inserto para el usuario, versión 3.1_CO_LONG de Septiembre 2018 e información para el prescriptor, versión 18.1_CO de Septiembre 2018 lo aprobado en el presente concepto.

3.1.9.4. ADORLAN® TABLETAS ADORLAN® FORTE

Expediente : 20011990 / 20121750
Radicado : 20191177118 / 20191176107
Fecha : 10/09/2019

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interesado : Grünenthal Colombiana S.A.

Composición:

- Cada tableta contiene tramadol clorhidrato 25 mg, diclofenaco sódico 25 mg.
- Cada tableta contiene 50mg de Tramadol Clohidrato, 50mg de Diclofenaco sódico.

Forma farmacéutica: Tableta

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 precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto para el usuario, Versión: IPP versión 7.0 de julio de 2019 e Inserto versión 4.0 de julio de 2019 (Basado en CCDS ver. 7.0)
- Información para el prescriptor, Versión: IPP versión 7.0 de julio de 2019 e Inserto versión 4.0 de julio de 2019 (Basado en CCDS ver. 7.0)

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

NUEVAS CONTRAINDICACIONES

- En hipersensibilidad al tramadol, diclofenaco o cualquiera de los excipientes.
- En intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros medicamentos psicotrópicos.
- En pacientes que toman inhibidores de la mao o que los tomaron en los últimos 14 días.
- 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.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 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.
- Durante el último trimestre de embarazo.
- Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass).
- Menores de 18 años.
- Lactancia.

Nuevas 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 serotoninanorepinefrina (IRSN), inhibidores de la MAO, 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 $>38^{\circ}\text{C}$ 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.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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. 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 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, debe considerarse el tratamiento combinado con fármacos protectores (p. ej., misoprostol o inhibidores de la bomba de protones).

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 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.
- 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 trombóticos 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). 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.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 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.

Trastornos respiratorios relacionados con el sueño

Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, incluida la apnea central del sueño (ACS) y la hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides aumenta el riesgo de ACS de una manera dependiente de la dosis. En pacientes que se presentan con ACS, considere disminuir la dosis total de opioides.

Precauciones:

Para prevenir la sobredosis, no administrar al mismo tiempo medicamentos que contengan diclofenaco o tramadol. En adultos, 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.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Los efectos colaterales pueden reducirse con la administración de la dosis más baja durante el periodo más corto necesario para controlar los síntomas.
- 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.
- 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.
- Los pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardiaca 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. 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:
 - trastornos congénitos en el metabolismo de la porfirina (p. ej., porfiria intermitente aguda);
 - lupus eritematoso sistémico (SLE) y enfermedad mixta del tejido conectivo.
- 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

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

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.

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.

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 (nalbuphina, buprenorfina, pentazocina) no está recomendada.

Nueva Posología

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis debe ajustarse a la intensidad del dolor y la sensibilidad del paciente individual. En general debe elegirse la dosis más baja efectiva. En adultos, la dosis total de diclofenaco no debe rebasar los 200 mg/día, lo que con una combinación en dosis fija resulta en una dosis diaria máxima de tramadol de 200 mg/día.

A menos que se prescriba de otra manera, Adorlan® debe administrarse de la siguiente forma:

Adultos:

Adorlan® 25 mg/25 mg tabletas:

Una tableta (25 mg de clorhidrato de tramadol, 25 mg de diclofenaco sódico) cada ocho horas (correspondiente a 75 mg de clorhidrato de tramadol, 75 mg de diclofenaco sódico al día). Esta dosis puede elevarse a una tableta (25 mg de clorhidrato de tramadol, 25 mg de diclofenaco sódico) cada seis horas (100 mg de clorhidrato de tramadol, 100 mg de diclofenaco sódico al día). El intervalo entre dos dosis debe ser de al menos 6 horas.

Adorlan® Forte 50 mg/50 mg tabletas:

Adorlan® (50 mg de clorhidrato de tramadol, 50 mg de diclofenaco sódico), una tableta cada ocho horas (correspondiente a 150 mg de clorhidrato de tramadol, 150 mg de diclofenaco sódico al día). Esta dosis puede elevarse a una tableta (50 mg de clorhidrato de tramadol, 50 mg de diclofenaco sódico) cada seis horas (200 mg clorhidrato de tramadol, 200 mg diclofenaco sódico al día).

En ninguna circunstancia, la combinación en dosis fija de clorhidrato de tramadol y diclofenaco sódico debe administrarse por más tiempo del absolutamente necesario. Si es necesario el tratamiento prolongado del dolor con tramadol/diclofenaco en vista de la naturaleza y gravedad de la enfermedad, debe mantenerse una vigilancia cuidadosa y regular (si es necesario con pausas en el tratamiento) para establecer si es necesario o no continuar el tratamiento.

Niños:

Se encuentra contraindicado en menores de 18 años

Pacientes geriátricos:

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Por lo general no es necesario ajustar la dosis en pacientes de hasta 75 años sin insuficiencia hepática o renal clínica. En pacientes ancianos mayores de 75 años, es probable que la eliminación de tramadol sea prolongada. Por lo tanto, si es preciso debe prolongarse el intervalo de administración según los requerimientos del paciente. Adorlan® debe usarse con particular cautela en tales pacientes, que por lo general son más proclives a las reacciones adversas de los antiinflamatorios no esteroideos.

En particular, se recomienda usar la dosis más baja efectiva en pacientes geriátricos frágiles o con peso corporal bajo; el paciente debe vigilarse para detectar hemorragia GI durante el tratamiento.

Insuficiencia renal/diálisis y daño hepático

En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, la eliminación de tramadol se retrasa. En estos pacientes debe considerarse con cuidado la prolongación de los intervalos de administración según los requerimientos del paciente.

En pacientes con disfunción renal y/o hepática grave no se recomienda el uso de la combinación en dosis fija de clorhidrato de tramadol y diclofenaco sódico.

Adicionalmente la Sala Especializada de Medicamentos requiere al interesado ajustar la indicación a lo aprobado mediante el Acta No. 27 de 2019, numeral 3.4.11. y ajustar inserto para el usuario e información para prescriptor, versión: IPP versión 7.0 de julio de 2019 e Inserto versión 4.0 de julio de 2019 (Basado en CCDS ver. 7.0) a lo aprobado en el presente concepto.

3.1.9.5. NOXAFIL® SUSPENSIÓN ORAL

Expediente : 19985477
Radicado : 20191220549
Fecha : 08/11/2019
Interesado : Merck Sharp & Dohme Corp

Composición: Cada 100 mL contiene 4.0 g de Posaconazol Micronizado

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Suspensión Oral

Indicaciones:

Noxafil (posaconazol) está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones en pacientes mayores de 13 años:

Candidiasis orofaríngea, incluyendo a pacientes con enfermedad refractaria a itraconazol y a fluconazol.

Aspergilosis invasiva en pacientes con enfermedad que sea refractaria a la anfotericina b, itraconazol o al voriconazol; o en pacientes que no toleren estos medicamentos.

Candidiasis esofágica o candidemia en pacientes con enfermedad refractaria a la anfotericina b, fluconazol o itraconazol, o en pacientes que no toleren estos productos.

Fusariosis, zygomycosis, criptococosis, cromoblastomycosis y micetoma en pacientes con enfermedad refractaria a otro tratamiento, o en pacientes que no toleren otros tratamientos.

Coccidioidomycosis Noxafil también está indicado para la profilaxis de infecciones micóticas invasivas, incluyendo tanto levaduras como mohos, en pacientes mayores de 13 años, que tengan riesgo de desarrollar estas infecciones, como pacientes con neutropenia prolongada o receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas.

La refractariedad se define como la progresión de la infección o la falla de la mejoría después de un período mínimo de tratamiento (fungemia persistente: 3 días; infecciones no micóticas: 7 días; candidiasis esofágica: 14 días) de dosis terapéuticas previas de tratamiento antimicótico efectivo.

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

- Modificación de Dosificación
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

3.1.9.6. YONDELIS® 1 MG POLVO LIOFILIZADO PARA INYECCIÓN

Expediente : 19997476
Radicado : 20191232582
Fecha : 25/11/2019
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Cada vial contiene 1 mg de Trabectedina

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Yondelis está indicado para el tratamiento de pacientes con sarcoma avanzado de los tejidos blandos (STB), tras el fracaso de antraciclinas e ifosfamida, o que no son elegibles para recibir estos agentes. Los datos de la eficacia se basan principalmente en pacientes con liposarcoma y leiomiomasarcoma.

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 Posología
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de interacciones
- Modificación de reacciones adversas

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

- **Modificación de Posología**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de interacciones**
- **Modificación de reacciones adversas**

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nueva posología

Para el tratamiento del sarcoma de los tejidos blandos, la dosis inicial recomendada es 1.5mg/m^2 del área de superficie corporal, administrada como una infusión intravenosa durante 24 horas con un intervalo de tres semanas entre ciclos.

Para el tratamiento del cáncer de ovario, YONDELIS usa en combinación con doxorubicina liposomal pegilada cada tres semanas. YONDELIS se administra en una dosis de 1.1mg/m^2 como una infusión intravenosa de 3 horas después de 30 mg/m^2 de DLP.

Todos los pacientes deben ser premedicados con corticoesteroides como 20 mg IV de dexametasona, 30 minutos antes de cada infusión; no sólo como profilaxis antiemética, sino también porque parece proporcionar efectos hepatoprotectores.

Si es necesario, se pueden administrar antieméticos adicionales (ver sección *Interacciones*). Para permitir el tratamiento con YONDELIS son necesarios los siguientes criterios:

- ✓ Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) = $1500/\text{mm}^3$
- ✓ Recuento plaquetario = $100000/\text{mm}^3$
- ✓ Hemoglobina $\geq 9\text{ g/dL}$
- ✓ Bilirrubina $\leq$ límite superior de la normalidad (LSN)
- ✓ Fosfatasa alcalina de origen no óseo $\leq 2.5 \times \text{LSN}$ [considerar las isoenzimas hepáticas 5-nucleotidasa o gamma glutamil transpeptidasa (GGT), para distinguir si la elevación podría ser de origen óseo).
- ✓ Albúmina $\geq 25\text{ g/L}$
- ✓ Alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) = $2.5 \times \text{LSN}$.
- ✓ Depuración de creatinina $\geq 30\text{ mL/min}$;
 - Terapia combinada para cáncer de ovario: creatinina sérica $\leq 1.5\text{ mg/dL}$ ($\leq 132.6\mu\text{mol/L}$) o depuración de creatinina $\geq 60\text{ mL/min}$.
- ✓ Creatina fosfoquinasa (CPK) $\leq 2.5 \times \text{LSN}$

Los mismos criterios mencionados anteriormente deben cumplirse antes de iniciar los siguientes ciclos. En caso contrario, el tratamiento debe ser retrasado durante un máximo de 3 semanas hasta que se cumplan los criterios. Si estas toxicidades persisten por más de 3 semanas, debe considerarse la discontinuación del tratamiento.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Deben realizarse monitoreos adicionales de los parámetros hematológicos y bioquímicos [fosfatasa alcalina, bilirrubina, CPK y aminotransferasas (AST y ALT)] cada semana durante los dos primeros ciclos de terapia, y por lo menos una vez entre cada ciclo de tratamiento subsecuente.

Se debe administrar la misma dosis en todos los ciclos si no se observan toxicidades de Grado 3-4 y si el paciente cumple con los criterios para el retratamiento.

Ajustar la dosis durante el tratamiento

Antes del retratamiento, los pacientes deben cumplir los criterios basales definidos anteriormente. Si alguno de los siguientes eventos ocurre en cualquier momento entre los ciclos, la dosis de YONDELIS debe reducirse a 1.2 mg/m² en los ciclos subsecuentes en la monoterapia, y reducirse a 0.9 mg/m² en la terapia combinada.

- ✓ Neutropenia < 500/mm³ durante más de 5 días o neutropenia asociada con fiebre o infección.
- ✓ Trombocitopenia < 25000/mm³
- ✓ Aumento de la bilirrubina > LSN
- ✓ Fosfatasa alcalina de origen no óseo > 2.5 × LSN
- ✓ Aumento de las aminotransferasas (AST o ALT) > 2.5 × LSN que no se ha restablecido en el día 21; en la terapia combinada para cáncer de ovario AST o ALT > 5 × LSN que no se ha restablecido en el día 21. La dosis de DLP también debe reducirse a 25 mg/m².
- ✓ Cualquier otra reacción adversa de Grado 3 o 4 (como náuseas, vómitos o fatiga)

Una vez que se haya reducido la dosis debido a la toxicidad, no se recomienda aumentar la dosis en los ciclos subsecuentes. Si cualquiera de estas toxicidades reaparece en los ciclos subsecuentes en un paciente mostrando beneficio clínico, la dosis de YONDELIS puede volver a reducirse a 1 mg/m² en la monoterapia con YONDELIS o a 0.75 mg/m² cuando YONDELIS se usa en terapia combinada con DLP. En caso de que fuera necesario seguir reduciendo la dosis, debe considerarse la discontinuación del tratamiento. Se pueden administrar factores estimulantes de colonias para la toxicidad hematológica en los ciclos subsecuentes de acuerdo a las prácticas estándar locales.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para ajustes adicionales de la dosis de DLP, consultar la información de prescripción del fabricante local.

Poblaciones especiales

Población pediátrica (18 años de edad y menores)

En un estudio de Fase 2 que investiga la actividad de YONDELIS en una infusión de 24 horas de 1.5 mg/m² una vez cada 3 semanas, en 42 pacientes pediátricos con sarcomas recurrentes (sarcoma de los tejidos blandos no rhabdomyosarcoma, sarcoma de Ewing y rhabdomyosarcoma), el perfil de seguridad fue consistente con el de los adultos. Sin embargo, debido a que no se observó eficacia, no debe utilizarse YONDELIS en pacientes pediátricos con sarcomas pediátricos.

Ancianos (65 años de edad y mayores)

Basado en un análisis integrado de seguridad de ensayos clínicos de un solo agente en varios tipos de tumores, no se observaron diferencias relevantes en el perfil de seguridad o efectividad en la población de pacientes ancianos en comparación con los pacientes < 65 años de edad. Consistente con este análisis, no se observaron diferencias en la seguridad y efectividad en la población de pacientes ancianos en un estudio de Fase 3 (ET743-SAR-3007).

En un estudio en pacientes con cáncer de ovario, no se observó diferencia en la seguridad en la población de pacientes ancianos. En este estudio, un análisis multivariado de la supervivencia libre de progresión, la edad superior a 65 años no afectó el resultado.

Los resultados de los análisis farmacocinéticos de la población indican que la edad no influye en la depuración plasmática ni en el volumen de distribución de la trabectedina. Por lo tanto, no se recomienda ajustar la dosis basándose en la edad.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios incluyendo pacientes con insuficiencia renal (depuración de creatinina < 30 mL/min; terapia combinada para cáncer de ovario < 60 mL/min) y por lo tanto, YONDELIS no debe utilizarse en estas poblaciones de pacientes (ver sección *Advertencias y Precauciones*). No se espera que la

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



farmacocinética de la trabectedina sea impactada por la insuficiencia renal leve o moderada (ver sección *Propiedades Farmacocinéticas*).

Insuficiencia hepática

La exposición a trabectedina se incrementa en pacientes con insuficiencia hepática. Los pacientes con niveles basales elevados de bilirrubina sérica no deben ser dosificados con YONDELIS. Las pruebas de la función hepática deben ser monitoreadas durante el tratamiento con YONDELIS ya que los ajustes de la dosis pueden estar indicados (ver sección *Posología y Administración y Advertencias y Precauciones*).

Administración

Infusión intravenosa.

Se recomienda especialmente la administración a través de una vía venosa central (ver sección *Advertencias y Precauciones e Instrucciones para el uso, manipulación y eliminación*).

Para las instrucciones sobre la reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, (ver sección *Instrucciones para el uso, manipulación y eliminación*).

Sarcoma de los tejidos blandos

Infusión intravenosa durante 24 horas con un intervalo de tres semanas entre los ciclos.

Cáncer de ovario

Infusión intravenosa durante 3 horas después de 30 mg/m² de DLP como infusión intravenosa de 90 minutos.

Para las instrucciones de la administración de la dosis de DLP, ver la información de prescripción de los fabricantes locales

Nuevas precauciones y advertencias

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Insuficiencia hepática

Para iniciar el tratamiento con YONDELIS los pacientes deben cumplir los criterios específicos de los parámetros de la función hepática. Dado que la exposición sistémica a trabectedina se incrementa debido a la insuficiencia hepática y por lo tanto el riesgo de hepatotoxicidad puede incrementarse, los pacientes con enfermedades hepáticas clínicamente relevantes deben ser estrechamente monitoreados y ajustar la dosis si es necesario. Los pacientes con bilirrubina elevada en el momento del inicio de un nuevo ciclo de tratamiento no deben ser tratados con trabectedina

Insuficiencia renal

La depuración de creatinina debe monitorearse antes y durante el tratamiento. No se debe utilizar trabectedina como un agente único en pacientes con una depuración de creatinina < 30 mL/min o en pacientes tratados con combinación con DLP con una depuración de creatinina < 60 mL/min

Mielosupresión

Las anormalidades hematológicas de laboratorio de Grado 3-4 (neutropenia, leucopenia, trombocitopenia y anemia) se reportaron muy comúnmente ($>10\%$) en estudios clínicos de Fase 2 y 3 de pacientes con sarcoma de los tejidos blandos y cáncer de ovario tratados con YONDELIS. Entre los pacientes con sarcoma de los tejidos blandos con disminución de los recuentos de neutrófilos de Grado 3-4, la primera mediana del valor de severidad de Grado 3 se observó en el Día 12, seguida de la recuperación a Grado 2 en el Día 24. Las anormalidades en los recuentos de neutrófilos no fueron acumulativas, incluyendo los pacientes que recibieron tratamiento prolongado con trabectedina (≥ 6 ciclos).

Entre los pacientes con cáncer de ovario con disminución de los recuentos de neutrófilos de Grado 3-4, ocurrió recuento mínimo de neutrófilos en una media de 15 días y se recuperaron dentro de una semana.

Se deben realizar un recuento total de las células sanguíneas incluyendo recuento de plaquetas y diferencial en el periodo basal, semanalmente durante los dos primeros ciclos y posteriormente una vez entre los ciclos. YONDELIS no debe administrarse a pacientes con recuentos de neutrófilos basales menores de $1500/\text{mm}^3$, recuento de plaquetas menores de $100000/\text{mm}^3$ o hemoglobina < 9 g/dL. Si ocurre neutropenia

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



($RAN < 500/mm^3$) por más de cinco días o neutropenia asociada con fiebre o infección, o trombocitopenia (recuentos de plaquetas $< 25000/mm^3$) se recomienda reducir la dosis

Se debe administrar cuidados de soporte/factores estimulantes de colonias si es necesario de acuerdo a las guías institucionales.

Náusea y vómito

Comúnmente fueron reportados vómitos y náuseas de Grado 3 o 4. Todos los pacientes deben ser premedicados con corticoesteroides como dexametasona. Si es necesario, pueden administrarse antieméticos adicionales.

Rabdomiólisis y elevaciones severas de la CPK ($> 5 \times LSN$)

En estudios clínicos de Fase 2 y 3 de pacientes tratados por sarcomas de los tejidos blandos, se observaron elevaciones de la CPK (Grado 3-4) en asociación con insuficiencia renal, rabdomiólisis y otras toxicidades relacionadas a los músculos como miositis, debilidad muscular o dolor muscular en el 4% de los pacientes ($n=31$). De éstos, cuatro pacientes tuvieron desenlaces fatales; dos debido a rabdomiólisis y dos debido a insuficiencia renal. En total, se reportó rabdomiólisis en cuatro pacientes (0.5%).

Ocasionalmente se han reportado rabdomiólisis y elevaciones severas de la CPK fueron observados en el 2% de los pacientes tratados con YONDELIS® en combinación con DLP usualmente asociados con mielotoxicidad, anormalidades severas en las pruebas de la función hepática o insuficiencia renal.

Por lo tanto, la CPK debe ser estrechamente monitoreada con estricta adherencia a las guías de tratamiento durante la fase de tratamiento y antes del retratamiento. Trabectedina no debe utilizarse en pacientes con $CPK > 2.5 \times LSN$ (ver sección *Posología y Administración*). Si ocurre rabdomiólisis, deben establecerse de inmediato medidas de soporte como hidratación parenteral, alcalinización de la orina y diálisis, como se indique. El tratamiento con YONDELIS debe discontinuarse hasta la completa recuperación del paciente.

Se debe tomar precaución si los medicamentos asociados con rabdomiólisis (por ejemplo, estatinas) se administran concomitantemente con trabectedina, ya que puede incrementarse el riesgo de rabdomiólisis.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Anormalidades en las pruebas de la función hepática (PFH)

En los pacientes tratados con monoterapia de YONDELIS o en combinación con DLP, se han reportado aumentos agudos reversibles de los niveles de AST y ALT. Las elevaciones de Grado 3 o 4 de la transaminasa ocurrieron muy comúnmente; las elevaciones de Grado 4 de la transaminasa ocurrieron comúnmente. La media del tiempo hasta la ocurrencia de la elevación de ALT o AST a niveles Grado 3 o 4 fue 8 días. Los niveles elevados disminuyeron por debajo de Grado 3 o 4 en aproximadamente 8 días. Los aumentos de las transaminasas no fueron acumulativos y disminuyeron en magnitud e incidencia con cada ciclo subsecuente. Los pacientes con incrementos de AST, ALT o fosfatasa alcalina entre ciclos pueden necesitar reducción de la dosis. YONDELIS no debe utilizarse en pacientes con bilirrubina elevada en el momento del inicio del ciclo. Se deben revisar las elevaciones de la bilirrubina que ocurrieron desde la dosis previa para conocer la causa previa a la siguiente dosificación y se debe considerar la reducción de la dosis.

Disfunción cardíaca

En un estudio clínico de Fase 3 de los pacientes tratados por liposarcoma o leiomiomasarcoma que recibieron previamente antraciclinas, ocurrió disfunción cardíaca (incluyendo insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía, fracción de eyección disminuida, disfunción diastólica, disfunción ventricular izquierda o disfunción ventricular derecha) en 20 (5.2%) de 378 pacientes que recibieron YONDELIS, 15(4%) de los cuales desarrollaron disfunción cardíaca de Grado 3 o 4. Un paciente sufrió insuficiencia cardíaca fatal. En el grupo de dacarbazina (n = 172), ocurrió disfunción cardíaca en 4 (2.3%) pacientes, 2 (1.2%) de los cuales reportaron eventos de Grado 3. No se reportaron eventos de disfunción cardíaca en este grupo de tratamiento con un evento de Grado 4 o un evento conlleva a la muerte.

Las evaluaciones especificadas en el protocolo de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) [ecocardiograma o adquisición multigada (MUGA, por sus siglas en inglés)] en el periodo basal y en el momento de la discontinuación del tratamiento se obtuvieron de 251 pacientes (66%) que recibieron YONDELIS y de 100 pacientes (58%) que recibieron dacarbazina. Las disminuciones absolutas de la FEVI = 15% en el final del tratamiento o una disminución absoluta de = 5% si la fracción de eyección fue inferior al rango normal fueron similares para el grupo de YONDELIS (13.5%) y el grupo de dacarbazina (11%) a pesar del mayor incremento en la exposición general

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



para el grupo de YONDELIS (mediana de 4 ciclos dentro del grupo de YONDELIS en comparación con 2 ciclos dentro del grupo de dacarbazina).

Los análisis multivariantes (MVA por sus siglas en inglés) rebelaron factores de riesgo cardiacos asociados con YONDELIS

En el tratamiento de sarcomas de tipo L utilizando monoterapia, un MVA de datos de un estudio individual de Fase 3 demostró que una dosis de antraciclina acumulativa previa de $> 300 \text{ mg/m}^2$

y una FEVI basal menor del límite inferior al normal ($< \text{LLN}$, por sus siglas en inglés) fueron factores de riesgo para el desarrollo de eventos adversos emergentes con el tratamiento cardiaco (TEAEs, por sus siglas en inglés). Un MVA de un grupo de datos integrados de 11 estudios realizados utilizando monoterapia para varios tumores sólidos demostró que una edad de > 65 años y un antecedente de enfermedad cardiovascular también fueron asociados con un incremento en el riesgo de TEAEs de tipo cardiaco. Un MVA que evaluó datos de 2 estudios de cáncer de ovarios en el que se utilizó una terapia de combinación (trabectedina+DOXIL [clorhidrato de doxorubicina liposomal pegilada]) mostró un incremento en el riesgo de TEAEs de tipo cardiaco en pacientes con un antecedente de uso previo de medicamentos de tipo cardiaco.

Los pacientes con FEVI $< \text{LLN}$, una dosis de antraciclina acumulativa previa de $> 300 \text{ mg/m}^2$ O un antecedente de enfermedad cardiovascular pueden tener un riesgo incrementado de disfunción cardiaca. Realizar una evaluación cardiaca completa incluyendo la determinación del FEVI a través de un ecocardiograma o un escaneo de MUGA antes de iniciar con YONDELIS y posteriormente en intervalos de 2 a 3 meses hasta discontinuar YONDELIS.

Los pacientes deben ser monitoreados por los eventos adversos del tipo cardiaco o disfunción del miocardio especialmente pacientes que tienen un mayor riesgo de cardiomiopatía debido a una exposición previa a antraciclina, la presencia de síntomas de disminución de la función cardíaca, antecedente de enfermedad cardiovascular o edad avanzada (≥ 65 años). Se debe discontinuar YONDELIS en pacientes con eventos adversos cardiacos de grado 3 o 4 indicativos de cardiomiopatía, o en pacientes con una FEVI que disminuye por debajo de la LLN (evaluada como una disminución absoluta de la FEVI de $\geq 15\%$ o $< \text{LLN}$ con una disminución absoluta de $\geq 5\%$).

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones en el sitio de la inyección

Se recomienda especialmente el uso del acceso venoso central. Los pacientes pueden desarrollar una reacción potencialmente severa en el sitio de la inyección cuando se administra trabectedina a través de una vía venosa periférica.

Se han reportado algunos casos de extravasación de trabectedina, con subsecuente necrosis del tejido que requirió desbridamiento. No existe antídoto específico para la extravasación de trabectedina. La extravasación se debe manejar de acuerdo con la práctica estándar local.

Interacciones de fármacos

Se requiere un monitoreo cercano de las toxicidades en los pacientes que reciben trabectedina en combinación con inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol oral, itraconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, indinavir, lopinavir, ritonavir, boceprevir, nelfinavir, saquinavir, telaprevir, nefazodona, conivaptan) y si es posible tales combinaciones deben evitarse. Además, se deben utilizar con precaución aprepitant y fluconazol sistémico durante el tratamiento con YONDELIS.

Si tales combinaciones son necesarias, se deben aplicar los ajustes de dosis apropiados en caso de toxicidades

Se debe tomar precaución si los medicamentos asociados con hepatotoxicidad son administrados concomitantemente con trabectedina, ya que puede aumentarse el riesgo de hepatotoxicidad. Debe evitarse el uso concomitante de trabectedina con el alcohol.

Síndrome de extravasación capilar (SEC)

Se han reportado casos de SEC con YONDELIS incluyendo algunos casos con desenlace fatal.

Si se desarrollan posibles síntomas de SEC, tales como edema sin explicación con o sin hipotensión, reevalúe el nivel de albúmina. Una rápida disminución en el nivel de albúmina puede ser indicativa de SEC. Si se confirma un diagnóstico de SEC después de la exclusión de otras causas, discontinuar YONDELIS e inicie de inmediato el tratamiento de SEC de acuerdo a las guías institucionales.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones alérgicas

Durante la experiencia posterior a la comercialización, se han reportado casos raros de reacciones de hipersensibilidad, con muy rara ocurrencia de desenlace fatal en asociación con la administración de trabectedina sola o en combinación con DLP.

Varones y mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y tres meses después. Los varones que son fértiles deben utilizar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y 5 meses después del tratamiento.

Informar de inmediato al médico tratante si ocurre un embarazo.

Neutropenia y trombocitopenia:

La neutropenia y la trombocitopenia de grado 3 o 4 se han notificado con mucha frecuencia en pacientes tratados con Yondelis. Se debe realizar un recuento sanguíneo que incluya un recuento de plaquetas inicialmente, luego una vez por semana durante los primeros dos ciclos, y finalmente una vez entre ciclos (ver sección 4.2). Si aparece fiebre, debe consultar rápidamente a un médico. El tratamiento sintomático intensivo debe iniciarse inmediatamente, y Yondelis no debe administrarse a pacientes cuyos valores basales de recuento de neutrófilos y plaquetas sean inferiores a 1.500 células / mm³ y 100.000 células / mm³, respectivamente. Se recomienda una reducción de la dosis en casos de neutropenia grave (NAN <500 células / mm³) que dura más de 5 días o que se asocia con fiebre o infección (ver sección 4.2).

El uso simultáneo de trabectedina y fenitoína puede reducir la absorción de fenitoína, lo que lleva a una exacerbación de las convulsiones

Nuevas interacciones

Efectos de otras sustancias sobre trabectedina

Un análisis de la población basado en el muestreo disperso de datos de un estudio de Fase 3 demostró que la depuración plasmática de trabectedina disminuyó en aproximadamente 31% en 86 pacientes que fueron co-administrados con 30 mg/m²

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de DLP en comparación con los 745 pacientes enrolados en 14 estudios que solamente recibieron trabectedina. Los datos de un estudio separado de Fase 1, en el que se obtuvieron los perfiles farmacocinéticos completos de la trabectedina en 16 pacientes que recibieron 0.9 a 1.3 mg/m² de trabectedina en combinación con 30 mg/m² de DLP, indicaron una depuración plasmática de trabectedina comparable (es decir, una diferencia promedio de 16 %) al de las mismas dosis de trabectedina administradas como agente único.

Los resultados de los análisis farmacocinéticos de la población (n = 831 sujetos) indicaron que la depuración plasmática de trabectedina fue 19% mayor en los pacientes que recibieron cualquier administración concomitante de dexametasona respecto a aquellos que no lo recibieron.

Dado que trabectedina se metaboliza principalmente mediante CYP3A4, es probable que la depuración metabólica de trabectedina disminuya en pacientes que son co-administrados con fármacos que inhiben potencialmente la actividad de esta isoenzima. De igual manera, la coadministración de trabectedina con inductores potentes de CYP3A4 puede incrementar la depuración metabólica de la trabectedina.

Dos estudios de Fase 1 de interacción fármaco-fármaco han confirmado las tendencias al aumento y disminución de las exposiciones a trabectedina cuando se administró con ketoconazol y rifampicina, respectivamente.

En un estudio de interacción fármaco-fármaco (n=8) con ketoconazol, un inhibidor potente de CYP3A4, la exposición sistémica a trabectedina aumentó en aproximadamente 21% (C_{máx}) y 66% (AUC_{último}) cuando se administró concomitantemente trabectedina con ketoconazol (dosis diaria total de 400 mg). Es necesario monitorear cercanamente las toxicidades en los pacientes que reciben trabectedina en combinación con inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol oral, itraconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, indinavir, lopinavir, ritonavir, boceprevir, nelfinavir, saquinavir, telaprevir, nefazodona, conivaptan) y si es posible tales combinaciones deben evitarse. Además, se debe utilizar con precaución aprepitant y fluconazol sistémico durante el tratamiento con YONDELIS®. Si tales combinaciones son necesarias, deben aplicarse los ajustes apropiados de la dosis en caso de toxicidades

En un estudio de interacción fármaco-fármaco (n=8) con rifampina, un inductor potente de CYP3A4, la exposición sistémica a trabectedina disminuyó en aproximadamente 22% (C_{máx}) y 31% (AUC_{último}) cuando trabectedina se administró

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



concomitantemente con rifampina (dosis diaria total de 600 mg). Por lo tanto, si es posible debe evitarse el uso concomitante de trabectedina con inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, rifampina, fenobarbital, hierba de San Juan).

Estudios preclínicos *in vitro* han demostrado que la trabectedina es un sustrato de múltiples transportadores de eflujo incluyendo gp-P, MRP2 y potencialmente MRP3 y MRP4, pero no BCRP. La administración concomitante de inhibidores de la gp-P, por ejemplo, ciclosporina y verapamilo, puede alterar la distribución de la trabectedina. La relevancia clínica de esta interacción, por ejemplo, en cuanto a la toxicidad para el SNC no ha sido establecida y se debe tomar precaución cuando trabectedina es administrada concomitantemente con inhibidores de gp-P.

El potencial de otros compuestos para desplazar la trabectedina de su unión a proteínas plasmáticas se considera muy limitado en base a los datos *in vitro*.

Impacto de la trabectedina sobre fármacos co-administrados

In vitro, trabectedina no induce ni inhibe las principales enzimas del citocromo P450.

Un análisis de la población basado en el muestreo disperso de datos de un estudio de Fase 3 demostró que la farmacocinética plasmática de 30 mg/m² de DLP es similar cuando se coadministra con 1.1mg/m² de trabectedina (86 pacientes) y cuando se administra sola (80 pacientes).

Los niveles plasmáticos de trabectedina no unida y el máximo total alcanzados en los pacientes con sarcomas de los tejidos blandos son aproximadamente 0.05 y 1.8 nM, respectivamente, y en pacientes con cáncer de ovario recurrente son aproximadamente 0.26 y 10.3 nM, respectivamente, y sólo están presentes durante la infusión; es decir, durante el día 1 del ciclo de tratamiento de 3 semanas; no se espera una inhibición clínicamente relevante de los transportadores por la trabectedina en este nivel bajo de concentración.

En vista de los niveles plasmáticos extremadamente bajos de trabectedina en relación a los niveles fisiológicos de las proteínas plasmáticas, se considera que el potencial de la trabectedina para desplazar otros compuestos de su unión a las proteínas plasmáticas es muy poco probable.

Nuevas reacciones adversas

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



A través de esta sección se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que fueron considerados estar razonablemente asociados con el uso de trabectedina en base a la evaluación detallada de la información del evento adverso disponible. No puede establecerse de manera confiable una relación causal con trabectedina en casos individuales. Además, dado que los estudios clínicos se realizan bajo condiciones muy variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y puede no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Monoterapia

YONDELIS en monoterapia en el sarcoma avanzado de los tejidos blandos.

En estudios de Fase 2 y 3 en pacientes con sarcoma de los tejidos blandos que recibieron YONDELIS en la dosis recomendada (N=755), se reportaron reacciones adversas de Grado 3 o 4 de severidad en el 57% de los pacientes, siendo el 14% clasificadas como serias. Las reacciones adversas más comunes (=20%), de cualquier grado de intensidad, fueron anemia, incremento de la AST/ALT, leucopenia, neutropenia, náuseas, fatiga, fosfatasa alcalina sanguínea incrementada, albumina sanguínea disminuida, trombocitopenia, vómitos, creatinina sanguínea incrementada, estreñimiento, apetito disminuido, creatina fosfoquinasa sanguínea incrementada, diarrea, disnea, cefalea y pirexia. Han ocurrido reacciones adversas fatales en el 2.3% de los pacientes. Estas a menudo fueron el resultado de una combinación de eventos incluyendo mielosupresión, neutropenia febril, (algunos con sepsis), disfunción hepática, insuficiencia multiorgánica o renal y rabdomiólisis.

La siguiente tabla muestra las reacciones adversas reportadas = 1% de los pacientes, según clasificación de órganos del sistema MedDRA. Las reacciones adversas y los valores de laboratorio han sido usados para proporcionar las frecuencias. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas reportadas en $\geq 1\%$ de los pacientes con sarcoma de los tejidos blandos en los ensayos clínicos (Fase 2 y 3) asignado al régimen recomendado [1.5 mg/m², 24 horas de infusión cada 3 semanas (24 h c3sem)]

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Todos los grados	---- Grado de Toxicidad -- --		
	N=755 %	Grado 3 %	Grado 4 %	Grado 3-4 %
Trastornos de la sangre y sistema linfático				
Anemia* (N=754)	96.3	16.3	0	16.3
Leucopenia*(N=648)	77.9	27.6	11.0	38.6
Neutropenia*(N=709)	73.8	26.4	22.4	48.8
Trombocitopenia*(N=753)	50.5	7.2	10.0	17.1
Neutropenia febril	3.8	3.4	0.3	3.7
Linfopenia	4.5	1.9	0.1	2.0
Investigaciones				
Alanina aminotransferasa incrementada*(N=754)	92.6	34.9	3.4	38.3
Aspartato aminotransferasa incrementada*(N=753)	89.0	23.2	1.9	25.1
Fosfatasa alcalina sanguínea incrementada*(N=753)	62.9	1.9	0	1.9
Albumina sanguínea disminuida*(N=669)	62.8	4.3	0	4.3
Creatinina sanguínea incrementada*(N=752)	42.4	3.2	0.8	4.0
Creatinina fosfoquinasa sanguínea incrementada* (N=597)	31.3	2.8	2.8	5.7
Bilirrubina sanguínea incrementada * (N=754)	19.4	1.7	0.1	1.9
Peso disminuido	8.1	0.1	0	0.1
Gamma-glutamil transferasa incrementada	1.9	1.1	0.1	1.2
Trastornos gastrointestinales				
Nauseas	73.8	7.0	0.1	7.2
Vómitos	44.4	6.4	0.5	6.9
Estreñimiento	35.9	0.7	0.3	0.9
Diarrea	26.2	1.3	0	1.3

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dolor abdominal	16.2	3.3	0.3	3.6
Dispepsia	6.2	0	0	0
Estomatitis	6.1	0.1	0	0.1
Dolor abdominal superior	5.0	0.3	0	0.3
Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración				
Fatiga	65.0	8.5	0.8	9.3
Pirexia	20.4	0.4	0.3	0.7
Edema periférico	19.6	0.8	0	0.8
Astenia	8.6	1.5	0	1.5
Reacción en el sitio de la inyección	8.5	0.9	0	0.9
Edema	3.6	0.4	0	0.4
Infecciones e infestaciones				
Infección	4.5	1.2	0.4	1.6
Neumonía	3.6	2.0	0	2.0
Infección en el sitio del catéter	2.8	1.5	0	1.5
Sepsis	1.9	0.4	1.5	1.9
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Disnea	22.8	4.5	0.7	5.2
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Apetito disminuido	31.7	1.6	0.3	1.9
Deshidratación	9.3	2.6	0	2.6
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor de espalda	13.2	1.2	0	1.2
Artralgia	11.8	0.1	0	0.1
Mialgia	9.9	0.3	0	0.3
Rabdomiólisis	1.1	0.1	0.9	1.1
Trastornos vasculares				
Hipotensión	5.7	0.9	0.7	1.6
Enrojecimiento	3.6	0	0	0
Trastornos del sistema nervioso				
Dolor de cabeza	22.1	0.4	0	0.4
Mareo	9.1	0.3	0	0.3
Disgeusia	6.9	0	0	0
Parestesia	4.1	0	0	0

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Neuropatía sensorial periférica	3.8	0.1	0	0.1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Alopecia	4.0	0.1	0.1	0.3
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	10.7	0.1	0	0.1
Notas: * Porcentajes calculados con el número de sujetos por nombre de la prueba de laboratorio con datos como denominador Los eventos fatales de sepsis y rabdomiólisis (toxicidad de Grado 5) se resumen bajo toxicidad de Grado 4. Reacción en el lugar de la inyección incluye los siguientes términos preferidos: dolor en el sitio del catéter, inflamación en el sitio del catéter, dolor en el lugar de la inyección, eritema en el sitio del catéter, prurito en el sitio del catéter, hinchazón en el sitio del catéter, extravasación en el sitio de la infusión, edema en el sitio del catéter, reacción relacionada con el sitio del catéter, dolor en el lugar de la infusión, hematomas en el sitio de la inyección, reacción en el lugar de la inyección, hematoma en el sitio del catéter y reacción en el sitio de la infusión Neumonía incluye los siguientes términos preferidos: Infección pulmonar, neumonía lobar y neumonía Sepsis incluye los siguientes términos preferidos: sepsis por <i>Clostridium difficile</i> y sepsis. La linfopenia incluye los siguientes términos preferidos: Linfopenia y recuento de linfocitos disminuido. El grado de toxicidad se basa en el criterio de toxicidad común de NCI, versión 4.0. Se incluyen las reacciones adversas reportadas en cualquier momento desde la primera dosis de tratamiento hasta dentro de 30 días después de la última dosis de tratamiento. La incidencia se basa en el número de sujetos, no el número de eventos. Las reacciones adversas se codifican usando MedDRA versión 16.0.				

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

Acta No. 15 de 2020 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





Neutropenia e infección: En el estudio ET743-SAR-3007, el 6% de los pacientes (n=22) en el grupo de YONDELIS y el 2% de los pacientes (n=3) en el grupo de dacarbazina tuvieron infecciones seleccionadas de neutropenia febril, sepsis o choque séptico en el contexto de neutropenia de cualquier grado. En el grupo de YONDELIS hubo 9 pacientes (2%) con sepsis neutropénica o choque séptico de los cuales 4 pacientes tuvieron desenlaces fatales. No hubo muertes relacionadas a la sepsis en el grupo de dacarbazina.

Trombocitopenia-hemorragia: En el estudio ET743-SAR-3007, los eventos de hemorragia asociados con las reducciones de Grado 3-4 en los recuentos de plaquetas no fueron frecuentes, es decir, el 3% de los pacientes en el grupo de YONDELIS frente al 5% de los pacientes en el grupo de dacarbazina. No hubo eventos de hemorragia trombocitopénica que conllevaran a la muerte en ningún grupo de tratamiento.

En estudios clínicos de Fase 2 y 3 ocurrieron eventos graves de hemorragia asociados con reducciones de Grado 3-4 en los recuentos de plaquetas dentro del mismo ciclo de tratamiento en <1% de los pacientes.

Trastornos hepato biliares

Aumento de AST/ALT: Se observaron aumentos transitorios de Grado 3 y Grado 4 de AST y ALT. En estudios clínicos de Fase 2 de pacientes asignados al régimen de tratamiento recomendado en varios tipos de cáncer, incluyendo sarcoma de los tejidos blandos, la mediana del tiempo para alcanzar los valores máximos fue 5 días para AST y ALT. La mayoría de los valores habían disminuido a Grado 1 o se habían resuelto el día 14-15 y menos del 2% de los ciclos tuvieron tiempos de recuperación superiores a los 25 días. Los aumentos de ALT y AST no siguieron un patrón acumulativo, pero mostraron una tendencia hacia elevaciones menos severas a lo largo del tiempo.

En el estudio ET743-SAR-3007, la incidencia de las anormalidades de laboratorio de Grado 3-4 de ALT y AST, fue mayor en el grupo de YONDELIS frente al grupo de dacarbazina (32% y 17% frente al 0.6% y 1.2% respectivamente). Las elevaciones de la transaminasa fueron (ver sección *Advertencias y Precauciones*) manejadas mediante reducciones y retrasos en la dosis de YONDELIS

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hiperbilirrubinemia: Los valores máximos de bilirrubina se alcanzan aproximadamente una semana después del inicio, y se resuelven en aproximadamente dos semanas después del inicio.

Lesión hepática severa:

En el estudio ET743-SAR-3007, el 33% de los pacientes en el grupo de YONDELIS tuvo un evento de Grado 3 y el 2% tuvo eventos de Grado 4 relacionados a lesión hepática los cuales fueron principalmente anomalías de laboratorio en las pruebas de la función hepática (PFH).

La lesión hepática severa inducida por el fármaco (AST/ALT > 3× LSN, bilirrubina total = 2×LSN, ALP < 2×LSN antes de e incluyendo el día de la primera ocurrencia de la elevación de bilirrubina total = 2×LSN sin explicación alternativa) fue rara; con tres pacientes en el grupo de YONDELIS ninguno de los cuales progresó a insuficiencia hepática. No hubo muertes debido a lesión hepática en este estudio.

En los estudios clínicos de Fase 2 y 3, las manifestaciones de lesiones hepáticas severas no fueron comunes con una incidencia del 1%. Los signos y síntomas individuales, incluyeron ictericia, hepatomegalia y dolor hepático. La mortalidad en presencia de lesión hepática ocurrió en menos de 1% de los pacientes.

Rabdomiólisis y elevaciones de CPK

En el estudio ET743-SAR-3007, se observaron elevaciones de CPK de cualquier grado en el 33% de los pacientes tratados con YONDELIS grupo de YONDELIS frente al 9% en el grupo de dacarbazina. En 24 pacientes (6%) y un paciente (<1%) en el grupo de dacarbazina reportaron incrementos de los niveles de CPK de Grado 3-4. De los 24 pacientes en el grupo de YONDELIS, seis pacientes tuvieron debilidad muscular, miositis o dolor musculoesquelético y cuatro pacientes tuvieron rabdomiólisis. La rabdomiólisis fue fatal para dos pacientes. No hubo muertes en el grupo de dacarbazina debido a rabdomiólisis asociada con CPK elevada (Grado 3-4)

Otras reacciones adversas

Insuficiencia hepática:

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Casos raros de insuficiencia hepática (incluyendo casos con desenlaces fatales) se han reportado en pacientes con condiciones médicas subyacentes serias tratados con trabectedina.

Algunos factores de riesgo potenciales que pueden haber contribuido a la toxicidad incrementada de trabectedina observada en estos casos fueron inconsistentes con el manejo de la dosis con las guías recomendadas, la interacción potencial con CYP3A4 debido a múltiples sustratos competidores de CYP3A4 o inhibidores de CYP3A4 o la falta de profilaxis con dexametasona.

Terapia de combinación

YONDELIS combinado con DLP en cáncer de ovario avanzado.

El siguiente perfil de seguridad de YONDELIS está basado en la evaluación de dos estudios clínicos de fase 3, ET743-OVA-301 y ET743-OVC-3006.

En el estudio ET743-OVA-301, 663 pacientes con cáncer de ovario avanzado recurrente recibieron DLP (30 mg/m²) seguido de YONDELIS (1.1 mg/m²) cada 3 semanas o solo DLP (50 mg/m²) cada 4 semanas. La combinación de YONDELIS con DLP se administró a 333 pacientes en este estudio. En el grupo de combinación, la mediana del número de ciclos administrados fue 6.0 ciclos (rango: 1 a 26) para una mediana de 19 semanas. En el grupo de solo DLP, la mediana del número de ciclos administrados fue 5.0 ciclos (rango: 1 a 22) para una mediana de 20 semanas. La mayoría de las reacciones adversas fueron manejadas con reducciones o retrasos de la dosis (ver sección *Posología y Administración*).

En el estudio ET743-OVC-3006, 576 pacientes con cáncer epitelial de ovario recurrente avanzado sensible al platino, cáncer primario peritoneal o cáncer de trompa de falopio que habían recibido 2 líneas previas de quimioterapia basada en platino recibieron DLP (30 mg/m²) seguido de YONDELIS (1.1 mg/m²) cada 3 semanas o solo DLP (50 mg/m²) cada 4 semanas.

En el grupo de combinación, la mediana del número de ciclos administrados fue 6.0 ciclos (rango: 1 a 30) durante una mediana de 20 semanas. En el grupo de solo DLP, la mediana del número de ciclos administrados fue 6.0 ciclos (rango: 1 a 27) con una mediana de 24 semanas.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La mayoría de las reacciones adversas se manejaron con reducciones de dosis o retrasos (ver sección *Posología y Administración*).

En los dos estudios de combinación, la mayoría de los pacientes (99.4%) tratados con YONDELIS® en combinación con DLP reportaron reacciones adversas de cualquier grado. Las reacciones adversas más frecuentes, reportadas en = 20% de los pacientes tratados con YONDELIS® en combinación con DLP fueron neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, disminución del apetito, náusea, vómito, estreñimiento, diarrea, dolor abdominal, síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar, pirexia, fatiga, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa y aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea.

Las reacciones adversas más frecuentes, que conllevaron a la discontinuación del fármaco fueron: anemia (1.1%), neutropenia (0.8%), fatiga (0.8%) y aumento de la creatinina sanguínea (0.8%).

Reacciones adversas fatales ocurrieron en el 0.6% de los pacientes. Las causas de muerte fueron: pancitopenia, sepsis neutropénica, sepsis e insuficiencia renal aguda.

En el estudio ET743-OVA-301, el grupo de YONDELIS + DLP, los pacientes no blancos (principalmente asiáticos) tuvieron una mayor incidencia que los pacientes blancos de reacciones adversas de Grado 3 o 4 (96% frente al 87%) y de reacciones adversas graves (44% frente al 23% de todos los grados). Las diferencias fueron principalmente observadas respecto a neutropenia (93% frente al 66%), anemia (37% frente al 14%) y trombocitopenia (41% frente al 19%). Sin embargo, las incidencias de complicaciones clínicas relacionadas con toxicidad hemática como infecciones severas o hemorragia, o aquellas que condujeron a la muerte o a la discontinuación del tratamiento, fueron similares en ambas subpoblaciones. La mayoría de los pacientes en el estudio ET743-OVC-3006 (88,9%) eran blancos, por lo tanto, no se pueden hacer comparaciones significativas de las reacciones adversas demográficas.

En la Tabla 2 se muestran las reacciones adversas reportadas en los pacientes tratados con YONDELIS en combinación con DLP durante estudios clínicos que ocurrieron en una tasa de $\geq 1\%$

Tabla 2: Reacciones adversas en $\geq 1\%$ de los pacientes con cáncer de ovario en estudios clínicos de fase 3 tratados con trabectedina en combinación con DLP; todos los sujetos tratados (Estudio ET743-OVC-3006 y ET743-OVA-301)

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Trabectedina + DLP			DLP		
	(N=619)			(N=612)		
	%			%		
	Cualquier	Grado	Grado	Cualquier	Grado	Grado
	grado	3	4	grado	3	4
	%	%	%	%	%	%
Porcentaje de sujetos con reacciones adversas	99.4			96.4		
Clasificación por sistemas y órganos						
Término preferido						
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático	81.9			53.8		
Anemia	48.6	17.1	1.9	25.5	6.4	0.5
Insuficiencia de la médula ósea	1.0	0.2	0.5	0.2	0.2	0.0
Neutropenia febril	8.1	5.8	3.1	1.6	1.3	0.3
Granulocitopenia	1.0	0.6	0.2	0.0	0.0	0.0
Leucopenia	35.9	23.7	6.0	21.2	8.0	2.3
Linfopenia	1.9	0.3	0.2	1.6	0.3	0.2
Neutropenia	66.2	47.8	31.0	38.2	20.6	7.4
Pancitopenia	1.3	0.8	0.3	0.0	0.0	0.0
Trombocitopenia	30.9	14.5	8.1	7.5	1.8	0.3
Trastornos cardiacos	3.9			1.0		
Disfunción ventricular izquierda	0.6	0.2		0.0	0.0	
Palpitaciones	3.2	0.2		1.0	0.0	
Trastornos gastrointestinales	86.8			71.4		

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Trabectedina + DLP			DLP		
	(N=619)			(N=612)		
	%			%		
	Cualquier	Grado	Grado	Cualquier	Grado	Grado
	grado	3	4	grado	3	4
	%	%	%	%	%	%
Dolor abdominal¹	25.7	2.1	0.0	24.8	4.7	0.2
Estreñimiento	31.8	1.6		25.2	1.3	
Diarrea	23.9	2.1		18.0	1.1	
Dispepsia	10.7	0.2		8.7	0.3	
Náusea	75.3	9.2		41.5	2.6	
Estomatitis	19.4	1.3	0.0	32.5	6.4	0.3
Vómito	54.4	9.9	0.2	25.0	3.1	0.0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración	73.5			57.8		
Astenia	15.3	1.3		9.2	1.3	
Inflamación en el lugar del catéter	1.6	0.2		0.3	0.0	
Dolor en el lugar del catéter	2.4			0.3		
Fatiga	53.2	9.7	0.2	38.4	3.9	0.2
Inflamación de la mucosa	10.3	1.1		16.0	4.7	
Edema periférico³	11.1	0.3	0.0	8.8	0.0	0.2
Edema²	2.9	0.2		0.7	0.0	
Pirexia	17.4	0.8		11.4	0.5	
Trastornos hepatobiliares	9.9			4.4		
Hepatotoxicidad	1.0	0.3		0.2	0.0	
Hiperbilirrubinemia	9.2	0.6	0.2	4.2	0.3	0.0
Infecciones e infestaciones	12.9			6.0		

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Trabectedina + DLP			DLP		
	(N=619)			(N=612)		
	%			%		
	Cualquier	Grado	Grado	Cualquier	Grado	Grado
	grado	3	4	grado	3	4
	%	%	%	%	%	%
Infección asociada al dispositivo	2.1	0.8		0.7	0.5	
Infección neutropénica	0.5	0.5		0.0	0.0	
Sepsis neutropénica	0.6	0.3	0.3	0.2	0.2	0.0
Neumonía⁶	3.9	1.3		2.1	0.5	
Sepsis	0.8	0.3	0.5	1.0	0.5	0.3
Shock séptico	0.3		0.3	0.0		0.0
Infección del tracto respiratorio superior⁵	5.8	0.3		2.5	0.0	
Investigaciones	69.0			32.0		
Aumento de alanina aminotransferasa	54.9	33.4	3.2	7.4	1.0	0.0
Aumento de aspartato aminotransferasa	39.3	8.1	1.3	7.5	0.7	0.3
Aumento de la bilirrubina conjugada	4.4			0.3		
Aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea	24.4	0.8		7.4	0.8	
Aumento de la bilirrubina sanguínea	3.9			0.5		
Aumento de la creatina fosfoquinasa sanguínea	6.0	1.5	1.0	3.3	0.0	0.0

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Trabectedina + DLP			DLP		
	(N=619)			(N=612)		
	%			%		
	Cualquier	Grado	Grado	Cualquier	Grado	Grado
	grado	3	4	grado	3	4
	%	%	%	%	%	%
<u>Aumento de la creatinina sanguínea</u>	6.9	0.5	0.2	6.7	0.3	0.0
<u>Disminución de potasio sanguíneo</u>	0.5	0.0		0.3	0.2	
<u>Disminución de la urea sanguínea</u>	2.1	0.0	0.2	1.6	0.2	0.0
<u>Disminución de la fracción de eyección</u>	3.9	0.8		2.1	0.2	
<u>Aumento de la gamma-glutamyltransferasa</u>	4.7	2.6		1.8	0.2	
<u>Disminución de la hemoglobina</u>	1.0	0.5		0.2	0.0	
<u>Disminución del recuento de linfocitos</u>	1.3	0.3		0.7	0.0	
<u>Disminución del recuento de neutrófilos</u>	8.4	5.7	3.6	6.0	1.6	0.7
<u>Disminución del recuento de plaquetas</u>	8.6	4.0	2.1	2.6	0.3	0.2
<u>Disminución de peso</u>	4.7	0.3		5.1	0.2	
<u>Disminución del recuento de glóbulos blancos</u>	5.3	3.7	1.6	4.7	2.0	0.0

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Trabectedina + DLP			DLP		
	(N=619)			(N=612)		
	%			%		
	Cualquier	Grado	Grado	Cualquier	Grado	Grado
	grado	3	4	grado	3	4
	%	%	%	%	%	%
Trastornos del metabolismo y la nutrición	43.0			31.4		
Disminución del apetito	32.5	1.8	0.0	23.9	1.5	0.2
Deshidratación	6.6	2.1	0.3	4.4	1.3	0.0
Hipoalbuminemia	6.9	0.5		4.6	0.5	
Hipocalcemia	9.9	2.9	0.2	6.4	0.7	0.0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	18.7			13.1		
Artralgia	7.4	0.0	0.0	4.2	0.2	0.2
Dolor de espalda	8.6	0.5	0.0	7.5	0.7	0.2
Dolor musculoesquelético	2.7	0.2		1.6	0.2	
Mialgia	5.5	0.2		2.9	0.0	
Trastornos del sistema nervioso	27.6			18.6		
Mareo	6.5	0.2		4.7	0.2	
Mareo postural	1.6			0.5		
Disgeusia	8.7	0.2		4.9	0.0	
Cefalea	15.0	0.3		8.8	0.5	
Letargia	1.5	0.2		0.8	0.2	
Parestesia	2.3			2.0		
Neuropatía sensitiva periférica	3.7			2.6		
Síncope	1.6	1.3		0.3	0.0	

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Trabectedina + DLP (N=619) %			DLP (N=612) %		
	Cualquier grado %	Grado 3 %	Grado 4 %	Cualquier grado %	Grado 3 %	Grado 4 %
Trastornos psiquiátricos	8.6			5.2		
Insomnio	8.6	0.0		5.2	0.2	
Trastornos renales y urinarios	1.6			0.8		
Insuficiencia renal aguda⁸	1.6	1.0	0.2	0.8	0.5	0.0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	27.5			20.9		
Tos⁴	13.4	0.2		12.4	0.0	
Disnea	16.0	2.3	0.3	10.1	1.3	0.2
Tos productiva	1.6			1.5		
Embolismo pulmonar	4.0	1.6	1.8	1.8	0.8	0.3
Edema pulmonar	0.5	0.2		0.2	0.0	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	39.3			57.5		
Alopecia	12.0	0.0		11.4	0.2	
Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	23.3	3.7	0.0	48.4	15.5	0.7
Erupción	9.5	0.2		13.9	1.1	
Hiperpigmentación cutánea⁷	6.1			6.4		

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Trabectedina + DLP (N=619)			DLP (N=612)		
	Cualquier grado %	Grado 3 %	Grado 4 %	Cualquier grado %	Grado 3 %	Grado 4 %
Trastornos vasculares	3.9			4.1		
Enrojecimiento	1.3			2.5		
Hipotensión	2.9	0.0	0.2	1.6	0.3	0.0
<u>Nota: Se incluyen los eventos adversos informados en cualquier momento desde la primera dosis de tratamiento hasta 30 días después de la última dosis de tratamiento.</u>						
<u>Nota: La incidencia se basa en el número de sujetos, no en el número de eventos.</u>						
<u>Nota: Los eventos adversos se codificaron utilizando MedDRA versión 19.0.</u>						
<u>¹ Dolor abdominal superior y molestias abdominales se incluyeron bajo dolor abdominal.</u>						
<u>² Linfodema se incluyó bajo edema.</u>						
<u>³ La inflamación periférica se incluyó bajo edema periférico.</u>						
<u>⁴ El síndrome de tos de las vías aéreas superiores se incluyó bajo tos.</u>						
<u>⁵ La infección viral del tracto respiratorio se incluyó bajo infección del tracto respiratorio superior.</u>						
<u>⁶ La infección del tracto respiratorio inferior se incluyó bajo neumonía.</u>						
<u>⁷ La decoloración de la piel se incluyó bajo hiperpigmentación cutánea.</u>						
<u>⁸ La lesión renal aguda se incluyó bajo insuficiencia renal aguda.</u>						

Rabdomiólisis

Se observaron las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas en menos del 1% de los pacientes tratados con YONDELIS CO TRAB INJpow PI CCDS Aug-19_V2.0_es + DLP ≤ 1% (Grado 3; 0%, Grado 4; = 1%) y solo DLP 0%).

Reacciones Alérgicas

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante los estudios clínicos, se reportó hipersensibilidad en el 2% de los pacientes que recibieron trabectedina sola o en combinación con DLP y la mayoría de estos casos fueron de Grado 1 o 2 en severidad.

Durante la experiencia posterior a la comercialización, se han reportaron raros casos de reacciones de hipersensibilidad con muy rara ocurrencia de desenlace fatal en asociación con la administración de trabectedina sola o en combinación con DLP.

Extravasación y necrosis tisular

Durante los estudios clínicos y la vigilancia posterior a la comercialización, se han reportado algunos casos de extravasación de trabectedina con la subsecuente necrosis tisular que requirió desbridamiento

Shock Séptico

Se ha reportado casos de shock séptico, algunos de los cuales fueron fatales, con muy poca frecuencia en estudios clínicos y experiencias posterior a la comercialización, en pacientes tratados con monoterapia o terapia combinada.

Datos posteriores a la comercialización

Además de las reacciones adversas reportadas durante estudios clínicos y listados anteriormente, las siguientes reacciones adversas se han reportado durante la experiencia posterior a la comercialización (Tabla 3). En la tabla, las frecuencias se proporcionan de acuerdo a la siguiente convención:

Muy común $\geq 1/10$

Común $\geq 1/100$ y $< 1/10$

Poco común $\geq 1/1000$ y $< 1/100$

Raro $\geq 1/10000$ y $< 1/1000$

Muy raro $< 1/10000$, incluyendo reportes aislados

Desconocidos No puede ser estimado con los datos disponibles.

En la Tabla 3, se presentan reacciones adversas por categoría de frecuencia con base en las tasas de reportes espontáneos.

Tabla 3: Reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización con YONDELIS®

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órganos	Categoría de frecuencia estimada desde tasas de reporte espontáneo
Reacción adversa	
Trastornos vasculares	
Síndrome de extravasación capilar	Desconocido

**3.1.9.7. Rivotril Tabletas 2,0 mg
Rivotril Tabletas 0,5 mg
Rivotril Solución Oral 2,5 mg/mL**

Expediente : 63502 / 63504 / 63503
Radicado : 20191238468 / 20191239645 / 20191239650
Fecha : 03/12/2019
Interesado : F. Hoffmann-La Roche LTD

Composición:

- Cada tableta contiene Clonazepan 2,0 mg.
- Cada tableta contiene Clonazepan 0,5 mg.
- Cada mL contiene Clonazepan 2,5 mg

Forma farmacéutica:

- Tableta
- Tableta
- Solución oral

Indicaciones:

Epilepsia

Rivotril está indicado -principalmente como tratamiento complementario o en casos resistentes al tratamiento- en la mayoría de las formas de epilepsia, especialmente las crisis de ausencia, incluidas las crisis de ausencia atípicas; el síndrome de lennox-gastaut; y las crisis mioclónicas y atónicas. En lo que respecta a los espasmos infantiles (incluido el síndrome de west) y las crisis tonicoclónicas, solo está indicado como tratamiento complementario o en casos resistentes al tratamiento.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastorno de pánico

Rivotril está indicado para tratar los trastornos de pánico (angustia), con o sin agorafobia como apoyo a las terapias de comportamiento. Mayores de 18 años

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

- Modificación de Posología
- Modificación de interacciones
- Modificación de reacciones adversas

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

- **Modificación de Posología**
- **Modificación de interacciones**
- **Modificación de reacciones adversas**

Nueva posología

Clonazepam se recomienda en el tratamiento agudo de las crisis de pánico.

La dosis de Rivotril ha de ajustarse individualmente en función de la respuesta clínica del paciente, la tolerabilidad del producto y la edad del paciente.

Las tabletas de 0,5 mg de Rivotril pueden dividirse por la mitad para facilitar la administración. Las tabletas de 2 mg de Rivotril pueden dividirse por la mitad o en cuartos para facilitar la administración. Las tabletas son ranuradas para permitir la administración de dosis menores. Para romper la tableta, sosténgala con la ranura mirando hacia arriba y presione hacia abajo.

Posología habitual en la epilepsia

Antes de añadir Rivotril a una pauta de tratamiento anticonvulsivo ya en curso, se debe considerar que el uso de múltiples anticonvulsivos puede hacer que aumenten los efectos secundarios.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los lactantes se deben utilizar las gotas para un ajuste posológico óptimo. Las tabletas de 0.5 mg facilitan la administración a los adultos de dosis diarias bajas en las fases iniciales del tratamiento.

El efecto de una dosis oral única de Rivotril comienza al cabo de 30 – 60 minutos y se mantiene durante 6 – 8 horas en los niños y 8 – 13 horas en los adultos. El efecto de una dosis i.v. es inmediato y se mantiene 2 – 3 horas.

Tratamiento oral

Para evitar reacciones adversas al comienzo del tratamiento, es muy importante comenzarlo con una dosis baja de Rivotril y aumentar paulatinamente la dosis diaria hasta alcanzar la dosis de mantenimiento que se considere adecuada para el paciente.

La dosis inicial para lactantes y niños de hasta 10 años (o hasta 30 kg de peso) es de 0,01 – 0,03 mg/kg/día, fraccionada en 2 o 3 tomas. La dosis debe aumentarse en no más de 0.25 – 0.5 mg cada 3 días hasta que se alcance una *dosis de mantenimiento* de aproximadamente 0,1 mg/kg/día, las convulsiones estén bajo control o los efectos secundarios impidan seguir aumentando la dosis. La *dosis máxima* en los niños de hasta 10 años es de 0,2 mg/kg/día, y no debe sobrepasarse.

Si Rivotril se prescribe en gotas, éstas deben administrarse con una cuchara, mezcladas con agua, té o zumo de frutas si se desea.

De acuerdo con las dosis establecidas para los niños de hasta 10 años (véase más arriba) y los adultos (véase más adelante), para los niños y adolescentes de 10 a 16 años puede recomendarse una dosis inicial de 1 – 1,5 mg/día, fraccionada en 2 – 3 tomas. La dosis inicial es de 1 – 1,5 mg/día, fraccionada en 2 – 3 tomas. Esta dosis puede aumentarse en 0.25 – 0.5 mg cada 3 días hasta alcanzar la dosis de mantenimiento individual (por lo general, 3 – 6 mg/día).

La *dosis inicial* para los adultos no debe sobrepasar los 1,5 mg/día, fraccionada en 3 tomas. Esta dosis puede aumentarse en 0.5 mg cada 3 días hasta que las convulsiones estén bien controladas o los efectos secundarios impidan seguir aumentándola. La *dosis de mantenimiento* debe ajustarse en cada paciente en función de la respuesta individual. Habitualmente, suele bastar con una dosis de

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mantenimiento de 3 – 6 mg diarios. La dosis terapéutica máxima para los adultos es de 20 mg diarios y no debe sobrepasarse.

La dosis total diaria debe fraccionarse en 3 tomas iguales. Si éstas no son iguales, la dosis mayor debe administrarse antes de acostarse. Se aconseja alcanzar la dosis de mantenimiento al cabo de 1 – 3 semanas de tratamiento. Una vez alcanzada la dosis de mantenimiento, la dosis diaria total puede administrarse en una sola toma antes de acostarse.

Antes de agregar Rivotril a un régimen antiepiléptico previo, ha de tenerse en cuenta que el empleo de múltiples antiepilépticos puede provocar un aumento de los efectos secundarios.

Posología en los trastornos de pánico

Adultos

La dosis inicial para los adultos con trastornos de pánico es de 0.25 mg dos veces al día (0.5 mg/día).

Al cabo de 3 días puede aumentarse la dosis a 0.5 mg dos veces al día (1 mg/día). Los aumentos siguientes de la dosis pueden realizarse a intervalos de 3 días hasta que el trastorno de pánico está controlado o hasta que los efectos secundarios lo permitan.

La dosis de mantenimiento es habitualmente de 0.5 mg dos veces al día (1 mg/día). En casos excepcionales puede prescribirse una dosis máxima de 2 mg dos veces al día (4 mg/día).

Una vez alcanzada una dosis estable, se puede cambiar a una dosis diaria en una toma, habitualmente al costarse.

Duración del tratamiento:

No esta establecida la seguridad y eficacia de clonazepam en el tratamiento de trastorno de pánico por más de 9 semanas.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Por recomendación de especialista se haya instaurado tratamiento prolongado al momento de suspender el tratamiento se intentará la retirada gradual, con *reducción de la dosis* a razón de 0,25 mg cada 3 días, hasta retirar por completo el medicamento y con un seguimiento estrecho del paciente.

Si se produce una recaída, el paciente comenzará a tomar de nuevo la medicación

Pautas posológicas especiales

Ancianos

En los pacientes ancianos debe usarse la menor dosis posible (v. 2.5.5 Uso en poblaciones especiales; Uso en geriatría. Los ancianos requieren un cuidado especial durante el incremento gradual de la dosis.

Insuficiencia renal

No se han estudiado la seguridad y la eficacia del clonazepam en pacientes con insuficiencia renal; ahora bien, considerando la farmacocinética del clonazepam, no es preciso ajustar la dosis en tales pacientes (Farmacocinética en poblaciones especiales).

Insuficiencia hepática

No se debe tratar con clonazepam a los pacientes con insuficiencia hepática grave (v. 2.3 Contraindicaciones). En los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, se debe administrar la menor dosis posible.

Epilepsia

El clonazepam puede administrarse simultáneamente con otros antiepilépticos (uno o varios), en cuyo caso hay que ajustar la dosis de cada fármaco para conseguir el efecto deseado.

Como ocurre con cualquier otro antiepiléptico, el tratamiento con clonazepam, como con cualquier otro antiepiléptico, no debe suspenderse de forma brusca, sino que ha de retirarse de forma gradual (v. 2.6 Reacciones adversas).

Trastornos de pánico (angustia)

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes pediátricos

No se han estudiado la seguridad y la eficacia del clonazepam en el tratamiento del trastorno de pánico en niños

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Rivotril puede administrarse simultáneamente con otros antiepilépticos (uno o varios).

La probabilidad de interacciones farmacocinéticas con estos otros fármacos es baja.

No obstante, la adición de un nuevo fármaco a la pauta terapéutica debe acompañarse de una cuidadosa valoración de la respuesta al tratamiento, pues aumenta el riesgo de efectos secundarios (por ejemplo: sedación, apatía). En un caso tal, ha de ajustarse la dosis de cada fármaco para conseguir el efecto deseado.

Interacciones farmacocinéticas

Los antiepilépticos fenitoína, fenobarbital, carbamacepina, lamotrigina y en menor grado, valproato pueden incrementar el aclaramiento del clonazepam y dar lugar así a un descenso de la concentración plasmática de éste en hasta un 38 % durante la administración simultánea.

Rivotril puede influir en las concentraciones de fenitoína. Debido a la naturaleza bidireccional de la interacción clonazepam-fenitoína, se ha observado que las concentraciones de fenitoína no varían, aumentan o disminuyen cuando se administra junto con Rivotril, dependiendo de la dosis y de factores relacionados con el paciente.

Rivotril mismo no induce las enzimas responsables de su propio metabolismo. No se han identificado claramente las enzimas implicadas en el metabolismo de Rivotril, pero entre ellas se encuentra el CYP3A4. Los inhibidores del CYP3A4 (por ejemplo: fluconazol) pueden alterar el metabolismo de Rivotril y dar lugar a concentraciones y efectos exagerados.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La sertralina (inductora débil del CYP3A4) y la fluoxetina (inhibidora del CYP2D6), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, y el felbamato (inhibidor del CYP2C19 e inductor del CYP3A4), un antiepiléptico, no afectan la farmacocinética del clonazepam cuando se administran concomitantemente.

Interacciones farmacodinámicas

La combinación de Rivotril y ácido valproico se ha asociado ocasionalmente a estado epiléptico de ausencias típicas.

Si Rivotril se coadministra con un depresor central, el alcohol inclusive, pueden intensificarse efectos secundarios como la sedación y la depresión cardiorrespiratoria.

El alcohol ha de evitarse en los pacientes tratados con Rivotril (v. Advertencias y precauciones generales).

Véanse las advertencias acerca de otros depresores del SNC, incluido el alcohol, en 2.7 Sobredosis.

Si se decide combinar varios medicamentos de acción central, se debe ajustar la dosis de cada uno para conseguir el efecto deseado

Primidona y Teofilina pueden incrementar el aclaramiento del clonazepam y dar lugar al descenso de la concentración plasmática. El tratamiento concurrente con fenitoína o primidona puede cambiar la concentración plasmática de fenitoína o primidona (generalmente aumenta).

Existe un mayor riesgo de sedación prolongada y depresión respiratoria cuando se administra clonazepam con amprenavir.

Cimetidina, disulfiram, fluvoxamina y ritonavir inhiben el metabolismo del clonazepam (es decir, aumento de la concentración plasmática).

El metabolismo del clonazepam posiblemente puede ser acelerado por la rifampicina.

El clonazepam posiblemente puede antagonizar los efectos de la levodopa. Hay efectos hipotensivos y sedantes mejorados cuando se administra clonazepam con alfa-bloqueantes o con moxonidina.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hay un efecto hipotensor mejorado cuando el clonazepam se administra con inhibidores de la ECA, bloqueadores neuronales adrenérgicos, antagonistas de los receptores de angiotensina II, betabloqueantes, bloqueadores de los canales de calcio, clonidina, diazóxido, diuréticos, hidralazina, metildopa, minoxidil, nitratos o nitroprusiato.

La buprenorfina tiene mayor riesgo de depresión respiratoria, que puede ser fatal.

La asociación de clozapina con clonazepam tiene mayor riesgo de colapso con paro respiratorio y/o cardíaco.

Hay un mayor efecto sedante cuando el clonazepam se administra con alcohol, anestésicos generales, antidepresivos tricíclicos y tricíclicos, antihistamínicos (menos para los antihistamínicos no sedantes y no generalmente para los antihistamínicos de aplicación tópica), antipsicóticos, baclofeno, lofexidina, mirtazapina, nabilone, analgésicos opioides, tizanidina.

El uso concomitante de benzodiazepinas y opiáceos incrementa el riesgo de depresión respiratoria debido a sus mecanismos de acción en receptores diferentes del control central de la respiración. Las benzodiazepinas pueden empeorar la depresión respiratoria causada por los opiáceos. debe limitarse la dosis y la duración de este uso concomitante y controlar estrechamente la función respiratoria y la sedación.

Nuevas reacciones adversas

En la tabla siguiente se presentan los datos de 3 estudios clínicos controlados con placebo en el que participaron 477 pacientes que recibieron tratamiento activo. Se incluyen los acontecimientos adversos registrados en $\geq 5\%$ de los pacientes en al menos uno de los grupos de tratamiento activo.

Acontecimiento adverso	Placebo (%) (n=294)	De 1 a <2mg/día (%) (n=129)	De 2 <3mg/día (%) n=113)	>3mg/día (%) (n=235)
Somnolencia	15,6	42,6	58,4	54,9
Cefalea	24,8	13,2	15,9	21,3

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infección respiratoria alta	9,5	11,6	12,4	11,9
Fatiga	5,8	10,1	8,8	9,8
Gripe	7,1	4,7	7,1	9,4
Depresión	2,7	10,1	8,8	9,4
Mareos	5,4	5,4	12,4	8,9
Irritabilidad	2,7	7,8	5,3	8,
Insomnio	5,1	3,9	8,8	8,1
Ataxia	0,30	0,8	4,4	8,1
Perdida del equilibrio	0,7	0,8	4,4	7,2
Nauseas	5,8	10,1	9,7	6,8
Coordinación anormal	0,3	3,1	4,4	6,0
Sensación de vertigo	1,0	1,6	6,2	4,7
Sinusitis	3,7	3,1	8,0	4,3
Concentración alterada	0,3	2,3	5,3	3,8

Experiencia tras la comercialización

Trastornos del sistema inmunitario: Con las benzodiazepinas se han descrito también reacciones alérgicas y algunos –muy pocos– casos de anafilaxis.

Trastornos endocrinos: Se han descrito casos aislados de pubertad precoz incompleta (características sexuales secundarias) reversible.

Trastornos psiquiátricos: Se han descrito casos de trastornos emocionales y del estado de ánimo, alteración de la capacidad de concentración, inquietud, confusión y desorientación. Los pacientes tratados con Rivotril pueden presentar depresión, que también puede asociarse a la enfermedad preexistente.

Se han descrito las siguientes reacciones paradójicas: irritabilidad, agitación, nerviosismo, hostilidad, ansiedad, trastornos del sueño, pesadillas, sueños anormales, alucinaciones, psicosis, hiperactividad, conducta inadecuada y otros efectos adversos conductuales.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En tales casos, se dejará de usar el medicamento. Es más probable que se produzcan reacciones paradójicas en los niños y en los ancianos.

En casos raros pueden producirse *cambios* de la libido

Dependencia y abstinencia: v. Drogadicción y dependencia.

Trastornos del sistema nervioso: concentración alterada, somnolencia, enlentecimiento de los reflejos, hipotonía muscular, mareos, ataxia. Estos efectos secundarios se producen con relativa frecuencia, suelen ser pasajeros y generalmente desaparecen sin necesidad de interrumpir el tratamiento, ya sea de forma espontánea o tras reducir la dosis. En parte se pueden prevenir aumentando lentamente la dosis al comienzo del tratamiento.

En raras ocasiones se han descrito casos de cefalea.

Particularmente en el tratamiento a largo plazo o con dosis altas pueden sobrevenir trastornos reversibles como disartria, coordinación de movimientos reducida ataxia o nistagmo.

Amnesia anterógrada puede presentarse con dosis terapéuticas de benzodiazepinas; el riesgo crece a medida que aumenta la dosis. Los efectos amnésicos pueden dar lugar a conducta inadecuada.

En algunas formas de epilepsia puede producirse un aumento de la frecuencia de las crisis comiciales durante el tratamiento a largo plazo.

Trastornos oculares: Particularmente en el tratamiento a largo plazo o con dosis altas pueden sobrevenir trastornos reversibles de la visión (diplopía).

Trastornos cardíacos: Se ha descrito insuficiencia cardíaca, incluido el paro cardíaco.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Puede producirse depresión respiratoria, sobre todo si el clonazepam se administra por vía i.v. Este riesgo es mayor en pacientes con obstrucción de las vías respiratorias o daño cerebral preexistente, así como cuando se administran a la vez otros fármacos depresores del centro respiratorio. Por lo general, esta reacción adversa puede evitarse con un cuidadoso ajuste individual de la dosis.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los lactantes y niños pequeños, Rivotril puede dar lugar a hipersalivación e hipersecreción bronquial. Por ello, han de extremarse las precauciones para mantener la permeabilidad de las vías respiratorias.

Trastornos gastrointestinales: En raras ocasiones se han descrito náuseas y síntomas epigástricos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: En raras ocasiones pueden darse las reacciones siguientes: urticaria, prurito, exantema, alopecia pasajera y alteraciones de la pigmentación.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Debilidad muscular se produce con relativa frecuencia, suele ser pasajera y generalmente desaparece sin necesidad de interrumpir el tratamiento, ya sea de forma espontánea o tras reducir la dosis. En parte se puede prevenir aumentando lentamente la dosis al comienzo del tratamiento.

Trastornos del aparato urinario: En raras ocasiones puede producirse incontinencia urinaria.

Trastornos del sistema reproductor y de la mama: En raras ocasiones puede darse disfunción eréctil.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Fatiga (lasitud) se produce con relativa frecuencia, suele ser pasajera y generalmente desaparece sin necesidad de interrumpir el tratamiento, ya sea de forma espontánea o tras reducir la dosis. En parte se puede prevenir aumentando lentamente la dosis al comienzo del tratamiento.

Se han observado reacciones paradójicas, irritabilidad inclusive (v. también trastornos psiquiátricos). Si la inyección es demasiado rápida o el grosor de la vena insuficiente, existe el riesgo de tromboflebitis y lebotrombosis.

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento: Se han notificado casos de caídas y fracturas en usuarios de benzodiacepinas. Este riesgo es mayor en las personas que toman concomitantemente sedantes (incluidas las bebidas alcohólicas) y los ancianos.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Exploraciones complementarias: En raras ocasiones puede producirse un descenso del recuento plaquetario.

Sobredosis

Síntomas

Las benzodiacepinas suelen causar somnolencia, ataxia, disartria y nistagmo. Una sobredosis de Rivotril rara vez implica riesgo de muerte si se toma este medicamento solo, pero puede dar lugar a arreflexia, apnea, hipotensión, depresión cardiorrespiratoria y coma. Cuando se produce el coma, suele durar unas pocas horas, pero puede prolongarse y ser cíclico, sobre todo en los ancianos. Puede aumentar la frecuencia de crisis comiciales en pacientes cuyas concentraciones plasmáticas del fármaco son supratrapéuticas (v. 3.2.1 Propiedades farmacocinéticas; Absorción). El efecto depresor respiratorio de las benzodiacepinas es más grave en presencia de una enfermedad respiratoria.

Las benzodiacepinas potencian el efecto de otras sustancias depresoras del SNC, el alcohol inclusive.

Tratamiento

Se vigilarán las constantes vitales del paciente y se aplicarán las medidas de apoyo que requiera su estado clínico. En particular, los pacientes pueden requerir tratamiento sintomático de los efectos cardiorrespiratorios o los efectos en el sistema nervioso central.

Debe prevenirse que prosiga la absorción aplicando un método adecuado, por ejemplo, mediante el tratamiento con carbón activado en el plazo de 1 – 2 horas. Si se utiliza carbón activado, es absolutamente necesario proteger las vías respiratorias en los pacientes somnolientos. Si se han ingerido varias sustancias, puede considerarse el lavado gástrico, pero no como medida rutinaria.

Si la depresión del SNC es intensa, puede considerarse la administración de flumazenil (Anexate®), antagonista de las benzodiacepinas. Este medicamento sólo debe administrarse bajo estrecha vigilancia del paciente. Dado que su semivida de eliminación es corta (aproximadamente una hora), los pacientes tratados con flumazenil han de mantenerse bajo vigilancia tras la desaparición de su efecto. El flumazenil está contraindicado en presencia de fármacos que reduzcan el umbral

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



epileptógeno (por ejemplo: antidepresivos tricíclicos). Para más información sobre la utilización correcta de este medicamento, véase la información para el prescriptor sobre el flumazenil (Anexate).

Advertencia:

Anexate® (principio activo: flumazenil), antagonista de las benzodiacepinas, no está indicado en pacientes con epilepsia que hayan sido tratados con benzodiacepinas. El antagonismo benzodiacepínico puede provocar convulsiones en tales pacientes.

Adicionalmente, la Sala considera que en precauciones y advertencias, se debe incluir:

El uso crónico de clonazepam para el tratamiento de crisis de pánico por periodos largos de tiempo debe ser reevaluado periódicamente para determinar su continuidad o su suspensión de acuerdo con la evolución dado los riesgos de este principio activo.

Así mismo, la Sala considera que a la luz del estado del arte la indicación de trastornos de pánico para clonazepam por vía oral debe ser:

Trastorno de pánico

Clonazepam es un medicamento alternativo para uso a corto plazo en pacientes con trastorno de pánico, con o sin agorafobia cuando hayan fallado a terapias de comportamiento y medicamentos de primera línea. mayores de 18 años.

**3.1.9.8. VALCOTE® ER 250 MG
VALCOTE® ER 500 MG**

Expediente : 19944041 / 20119257
Radicado : 20191211393 / 20191211396
Fecha : 08/11/2019
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S.

Composición:

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Cada tableta de liberación prolongada contiene 269.1 mg de Divalproato Sodico equivalente a 250 mg de Ácido Valproico
- Cada tableta de liberación prolongada contiene 538.1 mg de Divalproato Sodico equivalente a 500 mg de Ácido Valproico

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones:

- Tratamiento de episodios agudos maníacos o mixtos, asociados con trastorno bipolar, con o sin características psicóticas
- Monoterapia y como terapia complementaria, en el tratamiento de adultos y niños de 10 años de edad o mayores, con crisis complejas parciales que se producen en forma aislada o en asociación con otros tipos de crisis.
- Terapia coadyuvante y única, en el tratamiento de crisis de ausencia simples y complejas, en adultos y niños de 10 años de edad o mayores y adicionalmente en adultos y niños de 10 años de edad o mayores, con múltiples tipos de crisis, que incluyen crisis de ausencia
- Profilaxis de cefaleas del tipo migraña en adultos.

Solicitud: El interesado solicita a la sala especializada de medicamentos la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación

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

- Modificación de dosificación

Nueva dosificación

La dosis diaria debe establecerse y ser controlada de forma individualizada por el médico. La dosis inicial diaria recomendada es de 750 mg. Asimismo, en ensayos clínicos una dosis de inicio de 20 mg de valproato/kg de peso ha demostrado también un perfil de seguridad aceptable. Las formulaciones de liberación prolongada pueden administrarse una o dos veces al día. La dosis debe incrementarse tan rápido como

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sea posible para conseguir la dosis terapéutica más baja que produzca el efecto clínico deseado o el rango deseado de concentraciones plasmáticas. La dosis diaria debe adaptarse a la respuesta clínica para establecer la dosis eficaz más baja para el paciente. La dosis media diaria normalmente está comprendida entre 1.000 y 2.000 mg de valproato. Los pacientes que reciban dosis diarias mayores de 45 mg/kg de peso deben ser cuidadosamente monitorizados. La continuación del tratamiento de los episodios maníacos en el trastorno bipolar debe ajustarse individualmente utilizando la dosis eficaz más baja. En niños y adolescentes: La seguridad y eficacia de Ácido valproico tabletas de liberación prolongada para el tratamiento de episodios maníacos en el trastorno bipolar no se ha evaluado en pacientes menores de 18 años.

No existe ningún cuerpo de evidencia disponible de ensayos controlados para guiar al clínico en el manejo por un periodo más prolongado de un paciente que mejore durante el tratamiento con Divalproato sódico tabletas de liberación extendida de un episodio maníaco agudo. Aunque generalmente se acepta que es deseable un tratamiento farmacológico de la manía más allá de una respuesta aguda, tanto para el mantenimiento de la respuesta inicial como para la prevención de nuevos episodios maníacos, no existen datos que respalden los beneficios de Divalproato sódico tabletas de liberación extendida en tratamientos más prolongados (es decir, mayores a 3 semanas).

Adicionalmente, la Sala considera que las indicaciones deben quedar así:

Indicaciones:

- Tratamiento de episodios agudos maníacos o mixtos, asociados con trastorno bipolar, con o sin características psicóticas en pacientes adultos
- Monoterapia y como terapia complementaria, en el tratamiento de adultos y niños de 10 años de edad o mayores, con crisis parciales complejas que se producen en forma aislada o en asociación con otros tipos de crisis.
- Monoterapia y como terapia complementaria, en el tratamiento de crisis de ausencia simples y complejas, en adultos y niños de 10 años de edad o mayores y adicionalmente en adultos y niños de 10 años de edad o mayores, con múltiples tipos de crisis, que incluyen crisis de ausencia
- Profilaxis de cefaleas del tipo migraña en adultos.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Así mismo, debe retirar del numeral 4.2 dentro del recuadro del inserto/IPP que la dosis diaria debe dividirse en al menos dos dosis separadas.

3.1.9.9. HARMETONE® tabletas 10 mg

Expediente : 19901992
Radicado : 20181174793 / 20191208632
Fecha : 23/10/2019
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Cada tableta contiene 10 mg de Domperidona

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones:

Aumento de la motilidad gastrointestinal y del tono del esfínter cardial
Antiemético.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019008552 con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Posología
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de interacciones
- Modificación de reacciones adversas

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

- **Modificación de Posología**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de interacciones**

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





- **Modificación de reacciones adversas**

Nueva posología

Dosis y administración

Los pacientes deben intentar tomar cada dosis en el momento programado. Si se salta una dosis programada, esta dosis perdida debe omitirse y hay que continuar con la pauta posológica habitual. No se debe duplicar la dosis para compensar una dosis olvidada.

Se recomienda administrar HARMETONE® por vía oral 15-30 minutos antes de las comidas. Si se administra después de las comidas, la absorción del fármaco se retrasa un poco.

Adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad y con un peso superior a 35 kg

La dosis de HARMETONE® debe ser la menor dosis efectiva para la situación individual (generalmente 30 mg/día) y la dosis diaria máxima es de 30 mg.

Usualmente, la duración máxima del tratamiento no debe exceder una semana para el tratamiento de las náuseas y los vómitos agudos. Si las náuseas y los vómitos persisten por más de una semana, los pacientes deben consultar al médico. Para otras indicaciones, la duración inicial del tratamiento es de hasta cuatro semanas. Si el tratamiento excede las cuatro semanas, los pacientes deben ser reevaluados y la necesidad de continuar el tratamiento debe ser reevaluada.

Tabletas

Una tableta de 10 mg hasta 3 al día, con una dosis máxima de 30 mg al día.

Suspensión oral

10 mL (de 1 mg/mL de suspensión oral) hasta tres veces al día, con una dosis máxima de 30 mL al día.

Adultos y adolescentes (mayores de 12 años de edad) con un peso superior a 35 kg

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis de HARMETONE® debe ser la menor dosis efectiva. La dosis total diaria depende del peso corporal. Usualmente, la duración máxima del tratamiento no debe exceder una semana para el tratamiento de las náuseas y los vómitos agudos. Para otras indicaciones, la duración inicial del tratamiento es de hasta cuatro semanas. Si el tratamiento excede las cuatro semanas, los pacientes deben ser reevaluados y la necesidad de continuar el tratamiento debe ser reevaluada. Las tabletas no son adecuadas para el uso en adultos y adolescentes con un peso menor de 35 kg.

Suspensión oral

La dosis es de 0.25 mg/kg. Esta dosis se debe administrar hasta tres veces al día con una dosis máxima de 0.75 mg/kg al día.

Infantes y niños < 12 años de edad y con peso < 35 kg

No se ha establecido la eficacia de HARMETONE® en infantes y niños < 12 años de edad y con un peso < 35 kg.

Insuficiencia renal

Dado que la vida media de eliminación de domperidona se prolonga en insuficiencia renal severa (creatinina sérica > 6 mg/100 mL, es decir > 0.6 mmol/L), la frecuencia de dosificación de HARMETONE® debe ser reducida a una o dos veces al día, dependiendo de la severidad de la insuficiencia y puede ser necesario reducir la dosis.

Los pacientes con insuficiencia renal severa deben ser revisados regularmente

Insuficiencia hepática

HARMETONE® está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh 7 a 9) o severa (Child-Pugh > 9). No es necesario ajustar la dosis para los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh 5 a 6)

Nuevas precauciones y advertencias

Insuficiencia renal

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





Dado que la vida media de eliminación de domperidona se prolonga en insuficiencia renal severa, con la administración repetida, la frecuencia de dosificación de HARMETONE® debe ser reducida a una o dos veces al día, dependiendo de la severidad de la insuficiencia, y puede ser necesario reducir la dosis.

Efectos cardiovasculares

Los estudios epidemiológicos mostraron que la domperidona se asoció con un mayor riesgo de arritmias ventriculares severas o muerte súbita cardíaca. Se observó un mayor riesgo en pacientes mayores de 60 años de edad, en pacientes que toman dosis orales superiores a 30 mg por día y en pacientes que toman concomitantemente fármacos que prolongan el intervalo QT o inhibidores del CYP3A4. Por lo tanto, HARMETONE® debe ser usado con precaución en pacientes mayores.

Se debe utilizar domperidona a la dosis efectiva más baja.

Debido al riesgo incrementado de arritmia ventricular, HARMETONE® está contraindicado en pacientes con prolongación conocida de los intervalos de conducción cardíaca, particularmente QTc, en pacientes con trastornos electrolíticos significativos (hipocalcemia, hipercalcemia, hipomagnesemia), o bradicardia, o en pacientes con enfermedades cardíacas subyacentes, como insuficiencia cardíaca congestiva. Se sabe que las alteraciones electrolíticas (hipocalcemia, hipercalcemia, hipomagnesemia) o la bradicardia son condiciones que incrementan el riesgo proarrítmico. El tratamiento con HARMETONE® debe ser discontinuado si ocurren signos o síntomas que pueden ser asociados con arritmia cardíaca, y el paciente debe consultar inmediatamente al médico.

Se debe aconsejar a los pacientes reportar de inmediato cualquier síntoma cardíaco.

La lista anterior es representativa y no es exhaustiva.

Uso con apomorfina

Domperidona está contraindicada con fármacos que prolongan el intervalo QT, incluyendo la apomorfina, a menos que el beneficio de la coadministración con apomorfina supere los riesgos, y solo si las precauciones recomendadas para la coadministración mencionadas en la información para prescribir de apomorfina se cumplen estrictamente. Consultar la información para prescribir de apomorfina.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los antiácidos o los agentes antisecretorios no se deben tomar simultáneamente con HARMETONE® tabletas o suspensión oral ya que estos reducen la biodisponibilidad oral de la domperidona. Cuando se utiliza de forma concomitante, HARMETONE® debe tomarse antes de las comidas y los antiácidos o agentes antisecretorios después de las comidas.

Excipientes

Las tabletas contienen lactosa y podrían ser inadecuados para los pacientes con intolerancia a la lactosa, galactosemia o mala absorción de glucosa/galactosa.

La suspensión oral contiene sorbitol y puede ser inadecuado para pacientes con intolerancia al sorbitol.

Nuevas interacciones

No se recomienda el uso concomitante de las siguientes sustancias: Inhibidores moderados del CYP3A4, es decir, diltiazem, verapamilo y algunos macrólidos y se debe tener precaución con el uso concomitante con fármacos que inducen bradicardia e hipopotasemia.

La vía metabólica principal de la domperidona es a través del CYP3A4. Los datos *in vitro* y en humanos demuestran que el uso concomitante de fármacos que inhiben de forma significativa esta enzima puede incrementar los niveles plasmáticos de la domperidona.

Cuando se coadministró domperidona con inhibidores potentes del CYP3A4 que han demostrado prolongar el intervalo QT, se observaron cambios clínicamente relevantes en los intervalos QT. Por lo tanto, la coadministración de domperidona con algunos fármacos está contraindicada.

Asociaciones contraindicadas

Medicamentos que prolongan el intervalo QTc (riesgo de torsade de pointes):

- ✓ antiarrítmicos de clase IA (por ejemplo, disopiramida, quinidina)
- ✓ antiarrítmicos de clase III (por ejemplo, amiodarona, dofetilida, dronedarona, ibutilida, sotalol)
- ✓ determinados antipsicóticos (por ejemplo, haloperidol, pimozida, sertindol)

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- ✓ determinados antidepresivos (por ejemplo, citalopram, escitalopram)
- ✓ determinados antibióticos (por ejemplo, levofloxacino, moxifloxacino, eritromicina, espiramicina)
- ✓ determinados antifúngicos (por ejemplo, pentamidina)
- ✓ determinados antipalúdicos (por ejemplo, halofantrina, lumenfantrina)
- ✓ determinados fármacos gastrointestinales (por ejemplo, dolasetrón, cisaprida, prucaloprida)
- ✓ determinados fármacos oncológicos (por ejemplo, toremifeno, vandetanib, vincamina)
- ✓ determinados antihistamínicos (por ejemplo, mequitazina, mizolastina)
- ✓ algunos otros fármacos (por ejemplo, bepridilo, metadona)

Inhibidores fuertes de CYP3A4 (independientemente de sus efectos de prolongación de QT), es decir:

- ✓ Anti-proteasas (p. Ej. Ritonavir, saquinavir y telaprevir)
- ✓ Antifúngicos azoles sistémicos (por ejemplo, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol)
- ✓ Ciertos antibióticos de la clase de macrólidos (por ejemplo, claritromicina y telitromicina)

La administración concomitante de fármacos anticolinérgicos (por ejemplo, dextrometorfano, difenhidramina) puede antagonizar el efecto antidispéptico de HARMETONE®. Teóricamente, ya que HARMETONE® tiene efectos gastro-cinéticos, puede influir en la absorción de los fármacos administrados simultáneamente por vía oral, en especial en aquellas formulaciones con liberación sostenida o recubrimiento entérico. Sin embargo, si en pacientes ya estabilizados con digoxina o paracetamol, la administración concomitante de domperidona no influyó los niveles sanguíneos de estos fármacos.

HARMETONE® también se puede administrar con:

- ✓ Neurolépticos, cuya acción no es potenciada,
- ✓ Agonistas dopaminérgicos (bromocriptina, L-dopa), cuyos efectos periféricos no deseados, como trastornos digestivos, náuseas y vómitos, se suprimen sin contrarrestar sus propiedades centrales

Nuevas reacciones adversas

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideran razonablemente asociados con el uso de domperidona basados en la evaluación exhaustiva de la información disponible del evento adverso. No se puede establecer de manera fiable una relación causal con domperidona en casos individuales. Además, dado que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser comparados directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Datos de estudios clínicos

La seguridad de HARMETONE-® se evaluó en 1275 pacientes con dispepsia, trastorno de reflujo gastroesofágico (GERD, por sus siglas en inglés), síndrome de intestino irritable (SII), náuseas y vómito u otras condiciones relacionadas en 31 estudios dobleciego, controlados con placebo. Todos los pacientes tenían por lo menos 15 años de edad y recibieron por lo menos una dosis de domperidona base. La mediana de la dosis total diaria fue de 30 mg (intervalo 10 a 80 mg), y la mediana de la duración de la exposición fue 28 días (intervalo 1 a 28 días). Se excluyeron los estudios en pacientes con gastroparesia diabética o con síntomas secundarios a la quimioterapia o con parkinsonismo.

Tabla 1. Reacciones adversas reportadas por $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con domperidona en 31 estudios clínicos

Clasificación por órganos y sistemas Reacción adversa	Domperidona (N=1275) %
Trastornos gastrointestinales	
Boca seca	1.7

Tabla 2. Reacciones adversas reportadas por $< 1\%$ de los pacientes tratados con domperidona en 31 estudios clínicos

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por órganos y sistemas	Domperidona (N=1275) %
Reacción adversa	
Trastornos psiquiátricos	
Pérdida de la libido	0.2
Ansiedad	0.1
Trastornos del sistema nervioso	
Somnolencia	0.8
Dolor de cabeza	0.6
Trastornos gastrointestinales	
Diarrea	0.4
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Erupción	0.2
Prurito	0.1
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama	
Galactorrea	0.5
Dolor de las mamas	0.2
Sensibilidad de las mamas	0.2
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración	
Astenia	0.1

En 45 estudios en los cuales domperidona se usó a dosis más altas, durante periodos más prolongados y en indicaciones adicionales, incluyendo gastroparesia diabética, la frecuencia de los eventos adversos (aparte de la boca seca) fue considerablemente mayor. Esto fue particularmente evidente para eventos farmacológicamente predecibles relacionados con el incremento de la prolactina. Además de las reacciones descritas en la Tablas 1 y 2, también se observaron acatisia, secreción de las mamas, aumento del tamaño de las mamas, congestión de las mamas, depresión, hipersensibilidad, trastorno de la lactancia e irregularidad menstrual.

Post-comercialización

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y descritos anteriormente, las siguientes reacciones adversas se han reportado en la

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



experiencia post-comercialización (Tabla 3). En la tabla las frecuencias se clasifican de acuerdo con la siguiente convención:

Muy <u>común</u>	$\geq 1/10$
<u>Común</u>	$\geq 1/100 < 1/10$
Poco <u>común</u>	$\geq 1/1000 < 1/100$
<u>Rara</u>	$\geq 1/10000 < 1/1000$
Muy <u>rara</u>	$< 1/10000$), incluyendo los reportes aislados.
Desconocida	No puede estimarse a partir de los datos disponibles

En la Tabla 3, las reacciones adversas se describen por categoría de frecuencia basadas en las tasas de los reportes espontáneos.

Tabla 3. Reacciones adversas identificadas durante la experiencia post-comercialización con domperidona por categoría de frecuencia estimada a partir de las tasas de los reportes espontáneos

Trastornos del sistema inmune	
Muy rara	Reacción anafiláctica (incluyendo shock anafiláctico)
Trastornos psiquiátricos	
Muy rara	Agitación, nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso	
Muy rara	Mareo, trastornos extrapiramidales; convulsión
Trastornos cardiacos	
Desconocido	Muerte cardíaca súbita*, arritmias ventriculares graves* (ver sección Advertencias y precauciones)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy raras	Angioedema, urticaria
Trastornos renales y urinarios	
Muy rara	Retención urinaria

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del sistema reproductivo y de la mama	
Rara	Ginecomastia, amenorrea
Investigaciones	
Muy rara	Pruebas anormales de la función hepática e incremento de la prolactina en sangre

*Basado en datos epidemiológicos

Población pediátrica

En la experiencia post-comercialización, no hubo diferencias en el perfil de seguridad de adultos y niños, con la excepción del trastorno extrapiramidal ocurrido principalmente en neonatos e infantes (hasta un año de edad) y otros efectos relacionados con el sistema nervioso central como convulsión y agitación que fueron reportados principalmente en infantes y niños.

Sobredosis

Síntomas y signos

Se ha reportado sobredosis principalmente en infantes y niños. Los síntomas de sobredosis pueden incluir agitación, alteración de la conciencia, convulsiones, desorientación, somnolencia y reacciones extrapiramidales.

Tratamiento

No existe antídoto específico para la domperidona. Se recomienda una vigilancia médica cercana y terapia de soporte. Los anticolinérgicos y los antiparkinsonianos ayudan a controlar las reacciones extrapiramidales.

Se aconseja contactar un centro de control de intoxicación para obtener las últimas recomendaciones para el manejo de una sobredosis.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

3.1.9.10. SABRIL® 500 mg

Expediente : 51881
Radicado : 20191062128 / 20191249072
Fecha : 13/12/2019
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia.

Composición: Cada comprimido contiene 500mg de vigabatrina

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones:

Tratamiento de la epilepsia refractaria a otros antiepilépticos

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019010919 con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Posología
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas

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.

3.1.9.11. BRINEURA®

Expediente : 20142418
Radicado : 20191252173
Fecha : 17/12/2019
Interesado : BioMarin Colombia Ltda.

Composición: Cerliponasa Alfa 30 mg

Forma farmacéutica: Solución para infusión intracerebroventricular

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





Indicaciones:

Cerliponasa alfa está indicado para el tratamiento de la enfermedad lipofuscinosis neuronal ceroid tipo 2 (neuronal ceroid lipofuscinosis type 2, CLN2) en pacientes de 3 a 15 años, también conocida como deficiencia de tripeptidil peptidasa 1 (TPP1) con diagnóstico confirmado por actividad enzimática TPP1 y análisis de genotipo CLN2 y puntuación de 3-6 en los dominios motor y lenguaje en la escala de HAMBURG con al menos un punto en cada uno de estos dos dominios.

No hay información disponible sobre la eficacia de este medicamento a largo plazo. Se debe revisar periódicamente la necesidad de continuar con el tratamiento y se debe considerar de forma individualizada en función de las manifestaciones clínicas y de la respuesta al tratamiento del paciente

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 Posología
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Aprobación de Inserto/IPP Dec2019 versión 3

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

- **Modificación de Posología**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**

Nueva posología

Posología

La dosis recomendada es 300 mg de cerliponasa alfa una vez cada dos semanas mediante infusión intracerebroventricular.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se recomienda el tratamiento previo con antihistamínicos con o sin antipiréticos o corticosteroides, entre 30 y 60 minutos antes de comenzar la infusión.

Ajustes de la dosis

Es posible que se deban considerar ajustes de la dosis para los pacientes que tal vez no toleren la infusión.

La velocidad de infusión puede ser disminuida a una menor velocidad y/o la dosis puede ser reducida en un 50%.

Si la infusión se interrumpe por una reacción de hipersensibilidad, se la debe reiniciar a aproximadamente la mitad de la velocidad de infusión inicial con la que se produjo la reacción de hipersensibilidad.

Se debe interrumpir la infusión y/o reducir la velocidad en pacientes que, a criterio del médico tratante, tengan un posible aumento de la presión intracraneal durante la infusión, según lo sugieran síntomas como cefalea, náuseas, vómitos o estado mental disminuido.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Brineura en pacientes de edad avanzada.

Poblaciones pediátricas

Todavía no se ha establecido la seguridad y la eficacia de Brineura en niños menores de 3 años. Hay datos limitados sobre niños de 2 años y no hay datos clínicos disponibles en niños menores de 2 años (consulte la sección 5.2).

La posología seleccionada para los pacientes se basa en la edad al momento del tratamiento y se debe ajustar en consecuencia (consulte la Tabla 1). En pacientes menores de 3 años, la dosis recomendada concuerda con la posología usada en el estudio clínico en curso 190-203; consulte la sección 5.1.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1: Dosis y volumen de Brineura

Grupos etarios	Dosis administrada por medio (mg)	total semana	Volumen de la solución Brineura (mL)
3 años o más	300		10

Método de administración

Se debe emplear una técnica aséptica estricta durante la preparación y la administración.

Brineura solo debe ser administrado en instituciones de salud y a cargo de un profesional de la salud con conocimientos en la administración intracerebroventricular.

Brineura se administra mediante infusión en el líquido cefalorraquídeo (LCR) a través de un reservorio y catéter implantados quirúrgicamente (dispositivo de acceso intracerebroventricular). El dispositivo de acceso intracerebroventricular implantado debe ser adecuado para acceder a los ventrículos cerebrales para la administración terapéutica. Se recomienda administrar la primera dosis al menos 5 a 7 días después de la implantación del dispositivo.

Tras la infusión de Brineura, se debe usar una cantidad calculada de solución de lavado para limpiar los elementos del sistema de infusión, incluido el dispositivo de acceso intracerebroventricular, a fin de administrar Brineura en su totalidad y mantener la permeabilidad del dispositivo de acceso intracerebroventricular (consulte la sección 4.2.3). Los viales de Brineura y de la solución de lavado se deben descongelar antes de la administración. La velocidad de infusión de Brineura y de la infusión de lavado es 2,5 mL/hora. El tiempo de infusión total, que incluye Brineura y la solución de lavado requerida, es de aproximadamente 2 a 4,5 horas, según la dosis y el volumen administrados.

Descongele Brineura y la solución de lavado

Descongele el vial de Brineura y la solución de lavado a temperatura ambiente durante aproximadamente 60 minutos. No descongele ni caliente los viales de ningún

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



otro modo. No agite los viales. Se producirá condensación durante el período de descongelamiento. Se recomienda descongelar los viales fuera de la caja.

Brineura y la solución de lavado se deben descongelar por completo y usar de inmediato (consulte la sección 4.2.3).

No vuelva a congelar los viales ni congele las jeringas que contienen Brineura o la solución de lavado.

Inspeccione los viales descongelados de Brineura y de la solución de lavado

Inspeccione los viales para asegurarse de que se hayan descongelado por completo. Brineura debe ser transparente a ligeramente opalescente e incoloro a amarillo pálido. Ocasionalmente, los viales de Brineura pueden contener fibras traslúcidas delgadas o partículas opacas. Estas partículas producidas naturalmente son cerliponasa alfa. Estas partículas son removidas mediante el filtro incorporado de 0,2 µm sin tener un efecto detectable en la pureza o la concentración de Brineura.

La solución de lavado debe ser clara e incolora. La solución de lavado puede contener partículas, que aparecen durante el período de descongelamiento; sin embargo, estas se disuelven cuando la solución alcanza temperatura ambiente.

No utilice la solución si presenta cambio de color o si hay otras partículas extrañas en las soluciones.

Infusión intracerebroventricular de Brineura

Rotule una jeringa estéril sin usar como “Brineura” y conecte una aguja a la jeringa. Retire las tapas verdes desprendibles (flip-off) de ambos viales de Brineura. Usando una técnica aséptica, extraiga el volumen de solución de Brineura requerido por dosis (consulte la Tabla 1 en la sección 4.2.2) con la jeringa estéril rotulada “Brineura”. No diluya Brineura. No mezcle Brineura con ningún otro medicamento. Deseche la aguja y los viales vacíos de acuerdo con los procedimientos locales.

Administre Brineura antes de la solución de lavado.

1. Rotule la vía de infusión como “Solo para infusión intracerebroventricular”.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2. Conecte la jeringa que contiene Brineura a la vía de extensión si se utiliza una; de lo contrario, conecte la jeringa al equipo de infusión. El equipo de infusión debe tener un filtro incorporado de 0,2 µm. Consulte la Figura 1.
3. Inspeccione el cuero cabelludo para descartar signos de fuga o falla del dispositivo de acceso intracerebroventricular y para detectar posibles infecciones. No administre Brineura si hay signos y síntomas agudos de fuga o falla del dispositivo de acceso intracerebroventricular o infección relacionada con el dispositivo (consulte la sección 4.3 y 4.4).
4. Prepare el cuero cabelludo para la infusión intracerebroventricular mediante una técnica aséptica de acuerdo con los protocolos institucionales.
5. Inserte la aguja de puerto en el dispositivo de acceso intracerebroventricular.
6. Conecte una jeringa estéril vacía separada (de no más de 3 mL) a la aguja de puerto. Extraiga LCR para verificar la permeabilidad del dispositivo de acceso intracerebroventricular y para hacer análisis de laboratorio.
No devuelva el LCR al dispositivo de acceso intracerebroventricular. Las muestras de LCR se deben enviar rutinariamente a realizar monitoreos de infecciones (consulte la sección 4.4). Consulte a la institución cuál es la cantidad recomendada que se debe extraer para los análisis.
7. Conecte el equipo de infusión a la aguja de puerto (consulte la Figura 1). Se requiere un filtro incorporado de 0,2 µm. Asegure los accesorios de infusión de acuerdo con el estándar de atención institucional.
8. Coloque la jeringa que contiene Brineura en la bomba de la jeringa y programe la bomba para que haga la administración a una velocidad de infusión de 2,5 mL por hora.
Programe las alarmas de la bomba para que suenen con la configuración más sensible de los límites de presión (alarma de oclusión), velocidad y volumen. Consulte el manual operativo del fabricante de la bomba de la jeringa para ver los detalles.
No administre en forma de bolo o manualmente.
9. Inicie la infusión de Brineura a una velocidad de 2,5 mL por hora.
10. Inspeccione periódicamente el sistema de infusión durante la infusión para detectar signos de fuga o falla en la administración.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



11. Verifique que la jeringa “Brineura” en la bomba de la jeringa esté vacía después de haber finalizado la infusión. Desconecte y retire la jeringa vacía de la bomba y desconecte de los tubos. Deseche la jeringa vacía de acuerdo con los requerimientos locales.

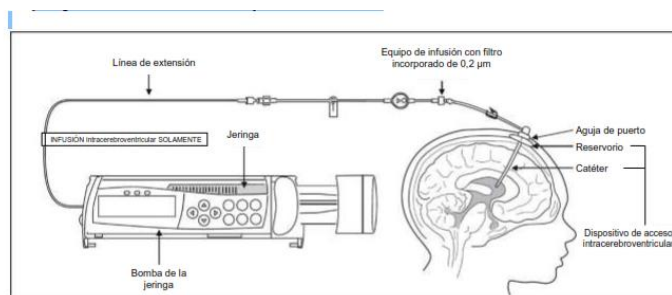


Figura 1: Preparación del sistema de infusión

Infusión intracerebroventricular de la solución de lavado

Determine el volumen de solución de lavado necesario para garantizar la administración de Brineura en su totalidad a los ventrículos cerebrales. Calcule el volumen de lavado sumando el volumen de purgado de todos los accesorios de la infusión, incluyendo el dispositivo de acceso intracerebroventricular.

Rotule una jeringa estéril sin usar como “solución de lavado” y conecte una aguja de jeringa. Retire latapa desprendible amarilla (flip-off) del vial de solución de lavado. Usando una técnica aséptica, extraigala cantidad apropiada de solución de lavado del vial en la nueva jeringa estéril rotulada “solución de lavado”. Deseche la aguja y el vial con la solución restante de acuerdo con los requerimientos locales.

Administre la solución de lavado proporcionada después de haber finalizado la infusión de Brineura.

1. Conecte la jeringa que contiene el volumen calculado de solución de lavado de los dispositivos de la infusión (consulte la sección 4.2.3).
2. Coloque la jeringa que contiene la solución de lavado en la bomba de la jeringa y programe la bomba para que haga la administración a una velocidad de infusión de 2,5 mL por hora.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Programe las alarmas de la bomba para que suenen con la configuración más sensible de los límites de presión (alarma de oclusión), velocidad y volumen. Consulte el manual operativo del fabricante de la bomba de la jeringa para ver los detalles.

No administre en forma de bolo ni manualmente.

3. Inicie la infusión de la solución de lavado a una velocidad de 2,5 mL por hora.
4. Inspeccione periódicamente los accesorios de la infusión durante la infusión para detectar signos de fuga o falla en la administración.
5. Verifique que la jeringa “solución de lavado” en la bomba de la jeringa esté vacía después de haber finalizado la infusión. Desconecte y retire la jeringa vacía de la bomba y desconecte de la vía de infusión.
6. Retire la aguja del puerto. Aplique presión suave y vende el sitio de infusión de acuerdo con el estándar de atención de la institución.
7. Deseche los accesorios para la infusión, agujas, soluciones sin usar y otros materiales residuales de acuerdo con los requerimientos locales.

Para ver las instrucciones de preparación de Brineura y la solución de lavado antes de la administración, consulte la sección 4.2.3.

Nuevas precauciones y advertencias

Se debe tener precaución cuando se trata a los siguientes pacientes:

- Pacientes que tengan enfermedad neurológica concomitante que cause deterioro cognitivo.
- Pacientes con convulsiones no relacionadas con CLN2.
- Pacientes que requieran soporte ventilatorio, excepto soporte no invasivo en la noche.

Complicaciones relacionadas con el dispositivo

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Brineura se debe administrar usando una técnica aséptica para reducir el riesgo de infección. En pacientes tratados con Brineura, se observaron infecciones relacionadas con el dispositivo médico de acceso intracerebroventricular, incluidas infecciones subclínicas y meningitis. Puede haber meningitis con los siguientes síntomas: fiebre, dolor de cabeza, rigidez de la nuca, sensibilidad a la luz, náuseas, vómitos y cambios en el estado mental. En estudios clínicos, se administraron antibióticos, se reemplazó el dispositivo de acceso intracerebroventricular y se continuó el tratamiento con Brineura.

Los profesionales de la salud deben inspeccionar el cuero cabelludo para verificar la integridad de la piel y garantizar que no haya un compromiso del dispositivo de acceso intracerebroventricular antes de cada infusión. Los signos comunes de fugas del dispositivo y fallo del dispositivo incluyen inflamación, eritema del cuero cabelludo, extravasación de fluidos o protuberancias en el cuero cabelludo alrededor del dispositivo de acceso intracerebroventricular o sobre el dispositivo.

Se debe inspeccionar el sitio de infusión y se debe verificar la permeabilidad para detectar una fuga del dispositivo de acceso intracerebroventricular, una falla o infección antes de iniciar la infusión de Brineura (consulte la sección 4.2 y 4.3).

Es posible que los signos y síntomas de las infecciones relacionadas con el dispositivo no sean evidentes; por lo tanto, se deben enviar rutinariamente muestras de LCR para su análisis a fin de detectar infecciones subclínicas del dispositivo. Es posible que se necesite consultar a un neurocirujano para confirmar la integridad del dispositivo.

Es posible que sea necesario interrumpir el tratamiento con Brineura en los casos de complicaciones relacionadas con el dispositivo, y puede ser que sea necesario reemplazar el dispositivo de acceso antes de las infusiones posteriores.

La degradación del material del reservorio del dispositivo de acceso intracerebroventricular ocurre después de largos períodos de uso como se confirmó en pruebas de laboratorio y se observó en los ensayos clínicos dentro de aproximadamente 4 años de uso. Se debe considerar el reemplazo del dispositivo de acceso antes de los 4 años de administración regular de Brineura.

En caso de complicaciones relacionadas con el dispositivo de acceso intracerebroventricular, consulte la etiqueta del fabricante para ver más instrucciones.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Monitoreo clínico y cardiovascular

Los signos vitales se deben monitorizar antes de iniciar la infusión, periódicamente durante la infusión y después de la infusión en un ambiente hospitalario. Tras finalizar la infusión, se debe evaluar clínicamente el estado del paciente, y es posible que se necesite observación durante períodos más prolongados si está clínicamente indicado.

Se debe realizar un monitoreo con electrocardiograma (ECG) durante la infusión en pacientes con antecedentes de bradicardia, trastorno de conducción o con enfermedad cardíaca estructural, ya que algunos pacientes con CLN2 pueden desarrollar trastornos de la conducción o enfermedad cardíaca. En pacientes con función cardíaca normal, se deben hacer evaluaciones regulares con ECG de 12 derivaciones cada 6 meses.

Reacciones sistémicas agudas de hipersensibilidad

Se han reportado reacciones anafilácticas con el uso de Brineura durante los estudios clínicos y el uso poscomercialización. Debido al potencial de anafilaxia, debe haber un soporte médico apropiado disponible en forma inmediata cuando se administra Brineura. Si ocurriera una reacción anafiláctica, interrumpa de inmediato la infusión e inicie el tratamiento médico adecuado. Observe a los pacientes cuidadosamente durante la infusión y después de esta. Informe a los pacientes/cuidadores cuáles son los signos y síntomas de anafilaxia e indíqueles que busquen atención médica de inmediato si aparecen signos y síntomas.

Síntomas de reacciones anafilácticas pueden incluir urticaria generalizada, prurito o enrojecimiento, inflamación de labios, lengua y/o úvula, disnea, broncoespasmo, estridor, hipoxemia, hipotonía, síncope, diarrea o incontinencia. Si se produce una reacción anafiláctica, se debe tener precaución en la re-administración.

Nuevas reacciones adversas

Reacciones adversas informadas en sujetos tratados con BMN 190 en estudios clínicos

Las reacciones adversas descritas en esta sección se evaluaron en 24 pacientes con la enfermedad CLN2 que recibieron al menos una dosis de Brineura en estudios

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



clínicos de hasta 161 semanas o en el uso pos comercialización. Las reacciones adversas más frecuentes (>20 %) observadas durante los estudios clínicos con Brineura incluyen pirexia, vómitos, hipersensibilidad y problemas con la aguja. Ningún paciente debió interrumpir su tratamiento debido a eventos adversos.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas se enumeran a continuación, por aparatos y sistemas, y frecuencia, siguiendo la convención de frecuencia del MedDRA, definida como: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), infrecuente ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), muy infrecuente ($< 1/10.000$), desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 2: Reacciones adversas informadas en sujetos tratados con BMN 190 en estudios clínicos

MedDRA Aparatos y sistemas	MedDRA Término preferido	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección relacionada con el dispositivo ^b Meningitis	Frecuente Desconocido
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad <u>Reacción anafiláctica</u>	Muy frecuente Frecuente
Trastornos psiquiátricos	Irritabilidad	Muy frecuente
Trastornos cardíacos	Bradicardia	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Convulsiones ^d Cefalea Pleocitosis del LCR	Muy frecuente Muy frecuente Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales	Vómitos	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia ^a Sensación de agitación	Muy frecuente Frecuente
Problemas con el producto	Fuga del dispositivo Problema con la aguja ^c	Frecuente Muy frecuente

^a Pirexia incluye los términos preferidos combinados “Pirexia” y “Aumento de la temperatura corporal”.

^b Las infecciones relacionadas con el dispositivo incluyeron *Propionibacterium acnes*, *staphylococcus epidermis*.

^c Separación de la aguja de infusión

^d Atónica, generalizada tónico-clónica, focal y ausencia

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Complicaciones relacionadas con el dispositivo

Se observaron reacciones adversas relacionadas con el dispositivo en 12 de 24 (50%) pacientes. Las reacciones adversas relacionadas con el dispositivo incluyeron infección, complicaciones relacionadas con el sistema de administración y pleocitosis. Nueve de esos pacientes (38%) experimentaron reacciones adversas, que involucraron complicaciones de los accesorios no implantados del sistema de

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



administración. Cuatro pacientes (16%) tuvieron reacciones adversas relacionadas con el dispositivo que requirieron intervención médica, incluidos dos pacientes (8%) con infección del SNC (Sistema Nervioso Central) relacionada con el dispositivo de acceso intracerebroventricular y un paciente (4%) cada uno con fuga del dispositivo de acceso intracerebroventricular y otro con pleocitosis (consulte la sección 4.4).

Durante los estudios clínicos en la semana 96, se informaron un total de 3 infecciones sobre 1420 infusiones (0,2%).

Convulsiones

Las convulsiones son una manifestación común de la enfermedad por CLN2 y se espera que ocurran en esta población. En el estudio clínico, el 5 % de todos los eventos de convulsiones se consideró relacionado con la cerliponasa alfa, y fueron de leves a graves. Las convulsiones fueron controladas con terapias anticonvulsivantes estándar y no llevaron a la interrupción del tratamiento con Brineura.

Hipersensibilidad

Se produjeron reacciones por hipersensibilidad graves (grado 3 según los Criterios de terminología común para eventos adversos [Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE]) en tres pacientes y ningún paciente suspendió el tratamiento. Las manifestaciones más frecuentes incluyeron pirexia con vómitos, pleocitosis o irritabilidad, que son incompatibles con la hipersensibilidad clásica mediada por inmunidad. Estas reacciones adversas se observaron durante la infusión o el plazo de 24 horas posterior a la finalización de la infusión de Brineura y no interfirieron con el tratamiento. Los síntomas se resolvieron con el tiempo o con la administración de antipiréticos, antihistamínicos y/o glucocorticosteroides.

Inmunogenicidad

Se detectaron anticuerpos contra el fármaco (anti-drug antibodies, ADA) tanto en suero como en LCR en 79 % y 33 % respectivamente, de los pacientes tratados con cerliponasa alfa durante un período de observación de hasta 161 semanas. No se detectaron anticuerpos neutralizantes (neutralizing antibodies, NAb) específicos contra el fármaco capaces de inhibir la captación celular mediada por receptores de cerliponasa alfa en el LCR. No se halló una asociación entre los títulos de ADA en suero o LCR y la incidencia o la gravedad de la hipersensibilidad. Los pacientes que

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



experimentaron eventos adversos moderados de hipersensibilidad fueron evaluados para detectar IgE específica contra el fármaco y se halló que el resultado fue negativo. No se hallaron correlaciones entre títulos más altos de ADA y reducciones en las mediciones de eficacia. No hubo un efecto evidente de los ADA en suero o LCR sobre la farmacocinética en plasma o LCR, respectivamente.

Población pediátrica

Un estudio en curso aporta experiencia con dos pacientes de 2 años de edad tratados con Brineura a 300 mg una vez cada dos semanas (consulte la sección 5.1). Hasta ahora, los resultados de seguridad en pacientes más jóvenes parecen coincidir con el perfil de seguridad observado en niños mayores. Hay una experiencia limitada en estudios clínicos con Brineura en niños menores de 3 años de edad.

3.1.9.12. RIOPAN GEL MAGALDRATO/DIMETICONA

Expediente : 20087447
Radicado : 20191150878
Fecha : 06/08/2019
Interesado : Takeda S.A.S

Composición:

Cada 100 mL de gel contiene 8 g de Magaldrato al 10% + 1 g de Dimeticona al 30% (equivalente a 950 mg de Dimetilpolisiloxano)

Forma farmacéutica: Gel oral

Indicaciones:

Antiácido para uso de corta duración (1 ó 2 días).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. No debe administrarse concomitantemente con tetraciclinas.

Precauciones y advertencias: debido a que no hay suficiente experiencia en niños menores de 12 años no se recomienda el uso en este grupo de edad. En pacientes con disfunción renal, se pueden presentar niveles altos de aluminio en plasma y tejido (predomina sistema nervioso y óseo) manifestándose como fenómeno de sobredosificación. Adicionalmente

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



deberá monitorearse los niveles séricos de magnesio. Debido a la posible conexión entre niveles elevados de aluminio sérico y el desarrollo de encefalopatías, se deberá tener cuidado especial pacientes que requieren diálisis.

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
- Inserto CCDS versión 6.1
- Información para prescribir CCDS versión 6.1

Nueva dosificación

10-20 ml o 1-2 unidades (bolsitas / 2 cucharaditas) varias veces al día cuando sea necesario o después de las comidas y antes de acostarse.

Se recomienda no exceder una dosis diaria de 6400 mg de malgrado

Nuevas precauciones o advertencias

Riopan® no debe utilizarse en niños menores de 12 años, ya que no hay experiencia suficiente con el tratamiento en este grupo de edad

En pacientes con insuficiencia renal, el aluminio puede depositarse, especialmente en los tejidos nerviosos y óseos, y también puede producirse el agotamiento de fosfato.

En pacientes con función renal reducida (aclaramiento de creatinina <30 ml / min) /, Riopan® solo debe usarse bajo un control regular de los niveles séricos de magnesio y aluminio. Los niveles séricos de aluminio no deben superar los 40 ng / ml.

Pueden aparecer manifestaciones de toxicidad por aluminio y magnesio, que pueden incluir hipomagnesemia, hipofosfatemia que puede provocar raquitismo renal y osteomalacia y

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



síntomas de absorción excesiva de aluminio, p. Ej. Estreñimiento y encefalopatía inducida por aluminio.

Un pH más alto del jugo gástrico aumenta el riesgo de colonización por organismos patógenos, que por ejemplo en pacientes con ventilación artificial puede conducir a un aumento de la aparición de neumonía nosocomial.

Nuevas reacciones adversas

La siguiente convención se usa para la clasificación de la frecuencia de una reacción adversa a un medicamento (ADR) y se basa en las pautas del Consejo para las Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS): muy comunes ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco común ($\geq 1/1,000$ a $<1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $<1/1,000$); muy raros ($<1/10,000$); Desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Frecuencia clase órganos sistema *	/ de del	Muy común	Común	Poco común	Raro	Muy raro	No conocida
Trastornos del sistema nervioso							Neurotoxicidad, encefalopatía **
Desórdenes gastrointestinales		Heces blandas				Diarrea	Estreñimiento, náuseas, vómitos y dolores abdominales.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición.						En pacientes con insuficiencia renal y durante el uso prolongado en altas dosis, puede producirse toxicidad por aluminio y magnesio. Sus manifestaciones incluyen: Hipormagnesemia	Las manifestaciones de toxicidad por aluminio y magnesio también incluyen: Hipofosfatemia que puede provocar raquitismo

Acta No. 15 de 2020 SEM

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



					a (los síntomas incluyen, por ejemplo, enrojecimiento de la piel, sed, hipotensión, somnolencia, pérdida de los reflejos del tendón debido al bloqueo neuromuscular, debilidad, depresión respiratoria, arritmias cardíacas, coma y paro cardíaco)	renal y osteomalacia
*Los ADR incluidos como términos preferidos se basan en la versión 21.0 de MedDRA. **En pacientes con insuficiencia renal y durante el uso prolongado en dosis altas, las sales de magnesio pueden causar una depresión del sistema nervioso central y el aluminio puede depositarse, especialmente en los tejidos nerviosos y óseos, y puede producirse el agotamiento del fosfato.						

Nuevas interacciones

Dado que los antiácidos pueden afectar la absorción de otros medicamentos que se toman al mismo tiempo, en principio, se debe permitir de 1 a 2 horas entre la ingesta de Riopan® y otros medicamentos.

En particular, se ha observado una reducción sustancial en la absorción de tetraciclinas y derivados de quinolona (ciprofloxacina, ofloxacina y norfloxacina) durante el uso de antiácidos.

La administración concomitante de Riopan® con digoxina, isoniazida, compuestos de hierro, indometacina y clorpromazina puede provocar un ligero deterioro de su absorción.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

La administración concomitante de Riopan® puede conducir a una potenciación del efecto anticoagulante de los derivados de cumarina.

Fertilidad, embarazo y lactancia.

Embarazo

Durante el embarazo, Riopan® debe usarse solo por un corto tiempo para evitar la carga de aluminio en el feto. En estudios con animales, la administración de sales de aluminio tuvo un efecto perjudicial en la descendencia.

Lactancia

Los compuestos de aluminio pasan a la leche. Debido a la baja absorción, se supone que no hay riesgo para el neonato.

Fertilidad

Los posibles efectos del Riopan® en la fertilidad masculina y femenina se desconocen debido a la falta de datos sobre la fertilidad.

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**
- **Inserto CCDS versión 6.1**
- **Información para prescribir CCDS versión 6.1**

Nueva dosificación

10-20 ml o 1-2 unidades (bolsitas / 2 cucharaditas) varias veces al día cuando sea necesario o después de las comidas y antes de acostarse.

Se recomienda no exceder una dosis diaria de 6400 mg de malgadrato

Nuevas precauciones o advertencias

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





Riopan® no debe utilizarse en niños menores de 12 años, ya que no hay experiencia suficiente con el tratamiento en este grupo de edad

En pacientes con insuficiencia renal, el aluminio puede depositarse, especialmente en los tejidos nerviosos y óseos, y también puede producirse el agotamiento de fosfato.

En pacientes con función renal reducida (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), Riopan® solo debe usarse bajo un control regular de los niveles séricos de magnesio y aluminio. Los niveles séricos de aluminio no deben superar los 40 ng/ml.

Pueden aparecer manifestaciones de toxicidad por aluminio y magnesio, que pueden incluir hipomagnesemia, hipofosfatemia que puede provocar raquitismo renal y osteomalacia y síntomas de absorción excesiva de aluminio, p. Ej. Estreñimiento y encefalopatía inducida por aluminio.

Un pH más alto del jugo gástrico aumenta el riesgo de colonización por organismos patógenos, que por ejemplo en pacientes con ventilación artificial puede conducir a un aumento de la aparición de neumonía nosocomial.

Nuevas reacciones adversas

La siguiente convención se usa para la clasificación de la frecuencia de una reacción adversa a un medicamento (ADR) y se basa en las pautas del Consejo para las Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS): muy comunes ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco común ($\geq 1 / 1,000$ a $<1/100$); raro ($\geq 1 / 10,000$ a $<1 / 1,000$); muy raros ($<1 / 10,000$); Desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Frecuencia clase órganos sistema *	Muy común	Común	Poco común	Rar o	Muy raro	No conocida
Trastornos del sistema nervioso						Neurotoxicidad, encefalopatía **

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Desórdenes gastrointestinal es	Heces blandas				Diarrea	Estreñimiento , náuseas, vómitos y dolores abdominales.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición.					En pacientes con insuficiencia renal y durante el uso prolongado en altas dosis, puede producirse toxicidad por aluminio y magnesio. Sus manifestaciones incluyen: Hipomagnesemia (los síntomas incluyen, por ejemplo, enrojecimiento de la piel, sed, hipotensión, somnolencia, pérdida de los reflejos del tendón debido al bloqueo neuromuscular, debilidad, depresión respiratoria, arritmias cardíacas,	Las manifestaciones de toxicidad por aluminio y magnesio también incluyen: Hipofosfatemia que puede provocar raquitismo renal y osteomalacia

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



					coma y paro cardíaco)	
*Los ADR incluidos como términos preferidos se basan en la versión 21.0 de MedDRA.						
**En pacientes con insuficiencia renal y durante el uso prolongado en dosis altas, las sales de magnesio pueden causar una depresión del sistema nervioso central y el aluminio puede depositarse, especialmente en los tejidos nerviosos y óseos, y puede producirse el agotamiento del fosfato.						

Nuevas interacciones

Dado que los antiácidos pueden afectar la absorción de otros medicamentos que se toman al mismo tiempo, en principio, se debe permitir de 1 a 2 horas entre la ingesta de Riopan® y otros medicamentos.

En particular, se ha observado una reducción sustancial en la absorción de tetraciclinas y derivados de quinolona (ciprofloxacina, ofloxacina y norfloxacina) durante el uso de antiácidos.

La administración concomitante de Riopan® con digoxina, isoniazida, compuestos de hierro, indometacina y clorpromazina puede provocar un ligero deterioro de su absorción.

La administración concomitante de Riopan® puede conducir a una potenciación del efecto anticoagulante de los derivados de cumarina.

Fertilidad, embarazo y lactancia.

Embarazo

Durante el embarazo, Riopan® debe usarse solo por un corto tiempo para evitar la carga de aluminio en el feto. En estudios con animales, la administración de sales de aluminio tuvo un efecto perjudicial en la descendencia.

Lactancia

Los compuestos de aluminio pasan a la leche. Debido a la baja absorción, se supone que no hay riesgo para el neonato.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Fertilidad

Los posibles efectos del Riopan® en la fertilidad masculina y femenina se desconocen debido a la falta de datos sobre la fertilidad.

3.1.9.13. SIGNIFOR® 0.3 mg/mL SOLUCIÓN INYECTABLE SIGNIFOR® 0.6 mg/mL SOLUCIÓN INYECTABLE SIGNIFOR® 0.9 mg/mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20058191 / 20058193 / 20057966
Radicado : 20201052714 / 20201052718 / 20201052720
Fecha : 05/03/2020
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

- Cada ampolla por 1 mL contiene 0.3762 mg de Diaspartato de Pasireotida, equivalente a 0.3 mg de Pasireotida Base
- Cada ampolla por 1 mL contiene 0.7524 mg de Diaspartato de Pasireotida, equivalente a 0.9 mg de Pasireotida Base
- Cada ampolla por 1 mL contiene 1.1286 mg de Diaspartato de Pasireotida, equivalente a 0.9 mg de Pasireotida Base

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Signifor está indicado para el tratamiento de los pacientes con: enfermedad de cushing en los que está indicado el tratamiento médico.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Disfunción hepática grave (clase c de child pugh).

Precauciones y advertencias:

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





Hipocortisolismo: el tratamiento con signifor provoca una supresión rápida de la secreción de corticotropina (acth) en los pacientes con enfermedad de cushing. Al igual que sucede con cualquier otro tratamiento eficaz de la hipófisis, la supresión rápida y total o casi total de acth puede provocar una disminución de las concentraciones circulantes de cortisol y derivar potencialmente en un hipocortisolismo o hipoadrenalismo transitorio. En el estudio de fase iii realizado en pacientes con enfermedad de cushing, se han notificado casos de hipocortisolismo, generalmente en los dos primeros meses de tratamiento. Salvo el único caso de interrupción del tratamiento, el resto de los casos pudieron manejarse mediante la reducción de la dosis de signifor o la adición de un tratamiento breve a base de dosis reducidas de glucocorticoesteroides. Por consiguiente, es necesario someter a observación e instruir a los pacientes acerca de los signos y síntomas que acompañan al hipocortisolismo (como debilidad, cansancio, anorexia, náuseas, vómitos, hipotensión, hiponatremia o hipoglucemia). Si se confirma el hipocortisolismo, podría ser necesario administrar una terapia sustitutiva transitoria con glucocorticoides exógenos o reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con signifor. Metabolismo de la glucosa: como con otros análogos de la somatostatina, se han observado alteraciones de la glucemia en voluntarios sanos y pacientes tratados con pasireotida. En los ensayos clínicos de la pasireotida se observó hiperglucemia y, con menor frecuencia, hipoglucemia. El desarrollo de la hiperglucemia parece guardar relación con la disminución de la secreción de insulina (especialmente en el período posterior a la administración) y de las hormonas incretinas (como el péptido 1 glucagonoide [glp-1] y el polipéptido insulíntrópico dependiente de glucosa [gip]). En los pacientes con afecciones prediabéticas o con diabetes mellitus establecida se apreció un mayor grado de hiperglucemia. En la mayoría de los pacientes que padecieron hiperglucemia, la afección cedió con un tratamiento antidiabético adecuado. Los casos en que debió reducirse la dosis o suspenderse el tratamiento con pasireotida debido a hiperglucemia fueron infrecuentes. Antes de iniciar un tratamiento con pasireotida se debe determinar el estado glucémico (glucosa plasmática en ayunas [gpa]/hemoglobina a1c [hba1c]). La supervisión de la gpa/hba1c durante el tratamiento debe hacerse según las directrices establecidas. La glucemia será controlada semanalmente por el propio paciente o mediante determinaciones de la gpa durante los dos o tres primeros meses de tratamiento y de forma periódica después, según las necesidades clínicas. Después de retirar el tratamiento, se debe efectuar un control glucémico (p. Ej., de la gpa o la hba1c) según la práctica clínica. Si un paciente tratado con signifor padece hiperglucemia, se recomienda la instauración de un tratamiento antidiabético o el ajuste de dicho tratamiento, de conformidad con las directrices establecidas para el tratamiento de la hiperglucemia. Si, pese al tratamiento médico apropiado, la hiperglucemia no logra controlarse, debe reducirse la dosis de pasireotida (signifor) o suspenderse el tratamiento. Los pacientes aquejados de enfermedad de cushing con control inadecuado de la glucemia (definido por cifras de hba1c >8% mientras reciben tratamiento antidiabético) pueden ser más propensos a padecer

Acta No. 15 de 2020 SEM

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



hiperglucemia grave y complicaciones conexas. Acontecimientos cardiovasculares: se ha notificado bradicardia con el uso de pasireotida. Los pacientes con cardiopatías o factores de riesgo de bradicardia (como antecedentes de bradicardia clínicamente significativa o infarto agudo de miocardio, bloqueo auriculoventricular de grado elevado, insuficiencia cardíaca congestiva [clase iii o iv de la nyha], angina de pecho inestable, taquicardia ventricular sostenida y fibrilación ventricular) deben ser objeto de una observación cuidadosa. Puede ser necesario ajustar la dosis de fármacos como los betabloqueantes, los antagonistas del calcio o los agentes que regulan el equilibrio electrolítico. En dos estudios con voluntarios sanos se ha visto que la pasireotida prolonga el intervalo qt del electrocardiograma (ecg). Se desconoce el significado clínico de dicha prolongación. En los estudios clínicos efectuados en pacientes con enfermedad de cushing se observó un qtcf >500 ms en dos de 201 pacientes. Esos episodios fueron esporádicos y de manifestación aislada sin consecuencias clínicas evidentes. Tampoco se observaron episodios de taquicardia ventricular en entorchado en dichos estudios ni en los estudios clínicos efectuados en otras poblaciones de pacientes. La pasireotida debe utilizarse con cuidado en pacientes que corren un riesgo significativo de padecer una prolongación del qt, como aquellos: con síndrome de qt largo congénito; con cardiopatías no controladas o importantes, tales como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho inestable o bradicardia clínicamente significativa. Que toman antiarrítmicos u otras sustancias capaces de prolongar el qt. Con hipopotasemia o hipomagnesemia. Se aconseja la supervisión de cualquier anomalía en el intervalo qtc y se recomienda la realización de un ecg antes de iniciar el tratamiento con signifor y cuando esté indicado clínicamente. La hipopotasemia o hipomagnesemia deben corregirse antes de administrar signifor y vigilarse de forma periódica durante la terapia. Pruebas de la función hepática: se han observado elevaciones transitorias leves de las cifras de aminotransferasas en sujetos sanos y pacientes tratados con pasireotida. También se han observado unos pocos casos de elevaciones simultáneas de la alt (alanina-aminotransferasa) de más del triple del Isn (límite superior del intervalo normal de valores) y de la bilirrubina de más del doble del Isn. Se recomienda la supervisión de la función hepática antes y después de 1 o 2 semanas y de 2 o 3 meses de tratamiento con signifor. Posteriormente, dicha función debe supervisarse cuando se considere adecuado clínicamente. En los pacientes con cifras elevadas de transaminasas se debe realizar una segunda evaluación de la función hepática para confirmar este resultado. Si el resultado se confirma, será necesario efectuar un control frecuente de la función hepática del paciente hasta que las cifras descendan a los niveles previos al tratamiento. Es necesario retirar el tratamiento con pasireotida si el paciente padece ictericia u otros signos indicativos de una significativa disfunción hepática, en caso de elevaciones sostenidas de las cifras de ast (aspartato-aminotransferasa) o de alt (alanina-aminotransferasa) de por lo menos un quintuplo del Isn, o si ocurren elevaciones de las cifras de alt o de ast de más del triple del Isn acompañadas simultáneamente de

Acta No. 15 de 2020 SEM

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



alzas de la bilirrubina de más del doble del Isn. Después de interrumpir el tratamiento con pasireotida se debe supervisar al paciente hasta que se hayan resuelto esos trastornos. No se debe reanudar el tratamiento. Vesícula biliar y acontecimientos biliares: la colelitiasis es una reacción adversa conocida del uso prolongado de los análogos de la somatostatina y ha sido notificada a menudo en los estudios clínicos de la pasireotida. Por lo tanto, se recomienda efectuar una ecografía de la vesícula biliar antes del tratamiento con signifor y cada 6 ó 12 meses durante el mismo. En los pacientes que reciben signifor, la presencia de cálculos biliares es casi siempre asintomática; los cálculos sintomáticos se deben tratar conforme a la práctica clínica. Hormonas hipofisarias: la deficiencia de hormonas secretadas por la hipófisis es una secuela frecuente de la cirugía transesfenoidal y aún más frecuente de la radioterapia de la hipófisis. Por ese motivo, los pacientes con enfermedad de cushing de tipo persistente o recurrente pueden presentar déficits de una o más hormonas hipofisarias. Como la actividad farmacológica de la pasireotida es similar a la de la somatostatina, no se puede descartar la posibilidad de que se produzca la inhibición de hormonas hipofisarias distintas de la acth. Así pues, se debe vigilar la función de la hipófisis(tirotropina [tsh]/tiroxina no unida a proteína [t4 libre], somatotropina [gh]/factor de crecimiento insulinoide 1 [igf-1]) antes de comenzar el tratamiento con signifor y de forma periódica durante el mismo, cuando proceda clínicamente.

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
- Inserto versión NPI 2019-PSB/GLC-1087-s del 13 de enero de 2020
- Información para prescribir versión NPI 2019-PSB/GLC-1087-s del 13 de enero de 2020
- Declaración sucinta versión NSS 2019-PSB/GLC-1087-s del 13 de enero de 2020

Nueva dosificación

Posología

Población destinataria general

Adultos

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis inicial recomendada de Signifor es de 0,9 mg administrados por inyección subcutánea (s.c.) dos veces al día. En los pacientes con prediabetes o diabetes mellitus es posible administrar una dosis inicial de 0,6 mg dos veces al día.

La dosis debe ajustarse en función de la respuesta y de la tolerabilidad. En los pacientes que inician el tratamiento con 0,6 mg dos veces al día, se puede aumentar la dosis a 0,9 mg dos veces al día, según la respuesta al tratamiento, siempre que el paciente tolere la dosis de 0,6 mg. En los pacientes con respuesta estable se puede contemplar la reducción individualizada de la dosis, a criterio del médico responsable.

Se debe evaluar si el paciente responde al tratamiento (es decir, si hay una reducción clínicamente significativa del cortisol libre urinario [CLU] o una mejora de los signos o síntomas de la enfermedad), quien debe seguir recibiendo Signifor mientras ello resulte beneficioso. Por lo general se observa una reducción máxima del cortisol libre urinario hacia el segundo mes de tratamiento. En los pacientes que no experimenten un beneficio clínico con Signifor se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento.

El tratamiento de presuntas reacciones adversas puede requerir la reducción temporal de la dosis de Signifor. Se sugiere hacerlo mediante disminuciones de 0,3 mg dos veces al día.

En caso de olvido de una dosis de Signifor, la siguiente inyección debe administrarse a la hora prevista. No se debe duplicar la dosis para compensar la que se olvidó.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh). Para los pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh) se recomienda que la dosis inicial sea de 0,3 mg, administrada dos veces al día, y que la dosis máxima no supere los 0,6 mg, administrada dos veces al día. Signifor no debe utilizarse en pacientes con disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh).

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes pediátricos

Dada la ausencia de datos clínicos en menores de 18 años, no se recomienda el uso de Signifor en pacientes pediátricos con enfermedad de Cushing.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

Se tienen escasos datos sobre el uso de Signifor en pacientes mayores de 65 años, pero no hay indicios de que sea necesario ajustar la dosis en tales pacientes.

Modo de administración

Signifor ha de inyectarlo por vía subcutánea el propio paciente. El paciente debe recibir instrucciones por parte del médico o de un profesional sanitario sobre la forma de inyectarse Signifor por dicha vía.

No deben ponerse dos inyecciones seguidas en un mismo lugar. Deben evitarse los lugares con signos de inflamación o de irritación. Las inyecciones subcutáneas se ponen preferiblemente en la parte superior de los muslos o en el abdomen (salvo el ombligo y la cintura).

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas, embarazo, lactancia y fecundidad

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas y medidas anticonceptivas

Los estudios en animales indican que la pasireotida perjudica al feto en desarrollo. Se recomienda que las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con pasireotida y también se les debe advertir que el tratamiento con pasireotida puede conducir a una mejora de la fertilidad.

Embarazo

No se han realizado estudios comparativos adecuados en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han evidenciado efectos tóxicos en la función reproductora. Se desconoce el posible riesgo para el ser humano. Signifor únicamente debe usarse durante el embarazo si el beneficio esperado justifica el riesgo para el feto.

Parto

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se dispone de datos en el ser humano. En los estudios efectuados en ratas no se han detectado efectos sobre el parto.

Lactancia

No se sabe si la pasireotida pasa a la leche materna. Los datos obtenidos en ratas tratadas con pasireotida por vía subcutánea revelan que la pasireotida se elimina en la leche. Como no se puede descartar que existan riesgos para el lactante, Signifor no debe usarse en las madres que amamantan.

Fecundidad

Los estudios realizados en ratas tratadas con pasireotida por vía subcutánea han revelado efectos sobre los parámetros de la función reproductora en las hembras. Se desconoce la relevancia clínica de estos efectos en el ser humano.

Los beneficios terapéuticos de reducir o normalizar las concentraciones séricas de cortisol en las pacientes con enfermedad de Cushing tratadas con pasireotida pueden conducir a una mejora de la fertilidad.

Sobredosis

No se han registrado casos de sobredosis en los pacientes que recibieron pasireotida por vía subcutánea. Se han administrado dosis de hasta 2,1 mg dos veces al día a voluntarios sanos que con suma frecuencia trajeron aparejada diarrea.

En caso de sobredosis, se recomienda instaurar un tratamiento sintomático adecuado, según el estado clínico del paciente, hasta la resolución de los síntomas.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones

Hipocortisolismo

El tratamiento con Signifor provoca una supresión rápida de la secreción de corticotropina (ACTH) en los pacientes con enfermedad de Cushing. Al igual que sucede con cualquier otro tratamiento eficaz de la hipófisis, la supresión rápida y total o casi total de ACTH puede

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



provocar una disminución de las concentraciones circulantes de cortisol y derivar potencialmente en un hipocortisolismo o hipoadrenalismo transitorio.

En el estudio de fase III realizado en pacientes con enfermedad de Cushing, se han notificado casos de hipocortisolismo, generalmente en los dos primeros meses de tratamiento. Salvo el único caso de interrupción del tratamiento, el resto de los casos pudieron manejarse mediante la reducción de la dosis de Signifor o la adición de un tratamiento breve a base de dosis reducidas de glucocorticoesteroides.

Por consiguiente, es necesario vigilar la posible aparición de signos y síntomas que acompañan al hipocortisolismo (tales como debilidad, cansancio, anorexia, náuseas, vómitos, hipotensión, hiponatremia o hipoglucemia) y pedir a los pacientes que estén atentos a ellos. Si se confirma el hipocortisolismo, podría ser necesario administrar un tratamiento sustitutivo transitorio con glucocorticoides exógenos, reducir la dosis de Signifor o interrumpir el tratamiento con este medicamento.

Metabolismo de la glucosa

Se han observado alteraciones de la glucemia en voluntarios sanos y pacientes tratados con pasireotida. En los ensayos clínicos con pasireotida se ha observado hiperglucemia y, con menor frecuencia, hipoglucemia.

La aparición de la hiperglucemia parece guardar relación con la menor secreción de insulina (especialmente en el período posterior a la administración) y de hormonas incretínicas (como el péptido 1 glucagonoide [GLP-1] y el polipéptido insulinoatrópico dependiente de glucosa [GIP]). En los pacientes con afecciones prediabéticas o con diabetes mellitus establecida se apreció un mayor grado de hiperglucemia. Se ha observado que al iniciar el tratamiento con antidiabéticos, la HbA1c baja a <7% y la GPA baja a <130 mg/dl en el 43% y el 72% de los pacientes con enfermedad de Cushing, respectivamente. Los casos en que debió reducirse la dosis o suspenderse el tratamiento con pasireotida debido a hiperglucemia fueron infrecuentes.

Antes de iniciar un tratamiento con pasireotida debe evaluarse el estado glucémico (glucosa plasmática en ayunas [GPA]/hemoglobina glucosilada [HbA1c]). La vigilancia de la GPA/HbA1c durante el tratamiento debe hacerse según las directrices establecidas. El paciente deberá vigilar él mismo su glucemia o someterse a determinaciones de la GPA una vez por semana durante los dos o tres primeros meses de tratamiento y después con la periodicidad que resulte clínicamente apropiada, así como durante las 2-4 semanas posteriores a cualquier aumento de la dosis. Después de interrumpir definitivamente el

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento, se deberá monitorizar la glucemia (p. ej., la GPA o la HbA1c) según la práctica clínica.

Si aparece hiperglucemia en un paciente tratado con Signifor, se recomienda instaurar un tratamiento antidiabético o ajustar dicho tratamiento según las directrices establecidas para el tratamiento de la hiperglucemia. Si la hiperglucemia no logra controlarse pese a la aplicación de medidas farmacológicas adecuadas, se reducirá la dosis de pasireotida (Signifor) o se interrumpirá el tratamiento.

Desde la comercialización de Signifor, se han dado casos de cetoacidosis en pacientes con o sin antecedentes de diabetes tratados con este producto. Algunos de esos casos presentaban factores predisponentes de cetoacidosis, como enfermedad aguda, infección, trastornos pancreáticos (p. ej., neoplasias pancreáticas o cirugía pancreática) y abuso de bebidas alcohólicas. Se debe evaluar la presencia de cetoacidosis en los pacientes con signos y síntomas indicativos de acidosis metabólica severa, con independencia de los antecedentes de diabetes.

En los pacientes con control deficiente de la glucemia (es decir, HbA1c > 8% a pesar del tratamiento antidiabético), se debe intensificar el tratamiento y la vigilancia de la diabetes antes de instaurar el tratamiento con pasireotida y durante el mismo.

Eventos cardiovasculares

Se han descrito casos de bradicardia con el uso de pasireotida. Debe hacerse un seguimiento riguroso de los pacientes que presentan cardiopatías o factores de riesgo de bradicardia, como por ejemplo: antecedentes de bradicardia clínicamente importante, infarto agudo de miocardio, bloqueo auriculoventricular de grado elevado, insuficiencia cardíaca congestiva (clase III o IV de la NYHA), angina de pecho inestable, taquicardia ventricular sostenida y fibrilación ventricular. Podría ser necesario ajustar la dosis de fármacos como los betabloqueantes, los antagonistas del calcio o las sustancias que regulan el equilibrio electrolítico.

En dos estudios con voluntarios sanos se ha visto que la pasireotida, administrada como Signifor s.c., prolonga el intervalo QT. En una evaluación adicional exhaustiva del intervalo QT mediante el método electrocardiográfico cuantitativo de los intervalos QT/TQ de cada latido se comprobó que la pasireotida no altera la repolarización cardíaca del mismo modo en que lo hacen los fármacos arritmógenos que prolongan el intervalo QT.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los estudios clínicos efectuados en pacientes con enfermedad de Cushing se observó un QTcF > 500 ms en dos de 201 pacientes. Esos episodios fueron esporádicos y de manifestación aislada sin consecuencias clínicas evidentes. En ninguno de los ensayos clínicos con pasireotida se observaron episodios de taquicardia helicoidal (torsade de pointes).

La pasireotida debe utilizarse con precaución en pacientes que tengan un riesgo significativo de presentar prolongación del intervalo QT, como son:

- los diagnosticados de síndrome de QT largo congénito;
- los que padezcan cardiopatías no controladas o importantes como, por ejemplo, el infarto reciente de miocardio, la insuficiencia cardíaca congestiva, la angina inestable o la bradicardia clínicamente importante;
- los que tomen antiarrítmicos u otras sustancias conocidas por prolongar el intervalo QT;
- aquellos con hipopotasemia o hipomagnesemia.

Antes de instaurar el tratamiento con Signifor se recomienda realizar un electrocardiograma inicial. Es aconsejable vigilar los efectos sobre el intervalo QTc al comienzo del tratamiento con Signifor y cuando esté indicado clínicamente. La hipopotasemia o hipomagnesemia deben corregirse antes de administrar Signifor y durante la terapia debe vigilarse el ionograma de forma periódica.

Pruebas de la función hepática

En los sujetos sanos y los pacientes tratados con pasireotida se observan con frecuencia elevaciones leves y transitorias de las transaminasas. También se han observado unos pocos casos de elevaciones simultáneas de la ALT (alanina-transaminasa) de más del triple del límite superior de la normalidad ($3 \times \text{LSN}$) y de la bilirrubina de más del doble de dicho límite ($2 \times \text{LSN}$).

Se recomienda analizar los parámetros de función hepática antes de instaurar el tratamiento con Signifor, a las una o dos semanas de su comienzo y después una vez al mes durante tres meses. Posteriormente, dichos parámetros deben analizarse cuando se considere clínicamente adecuado.

En los pacientes en los que aparezcan concentraciones elevadas de transaminasas se deberá realizar una segunda evaluación de la función hepática para confirmar este resultado. Si el resultado se confirma, será necesario efectuar un control frecuente de la

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



función hepática del paciente hasta que las cifras descendan a los niveles previos al tratamiento. Deberá interrumpirse el tratamiento con pasireotida si aparece ictericia u otros signos indicativos de disfunción hepática clínicamente importante; o elevaciones sostenidas de las cifras de AST (aspartato- transaminasa) o de ALT (alanina-transaminasa) de por lo menos $5 \times \text{LSN}$; o elevaciones de las cifras de ALT o de AST superiores a $3 \times \text{LSN}$ acompañadas de alzas de la bilirrubina superiores a $2 \times \text{LSN}$. Una vez interrumpido el tratamiento con pasireotida se mantendrá la vigilancia hasta que se hayan resuelto las alteraciones analíticas. No debe reanudarse el tratamiento si se sospecha que las anomalías en las pruebas de la función hepática se deben a Signifor.

Vesícula biliar y eventos relacionados

La coleditiasis (cálculos biliares) es una reacción adversa conocida al uso prolongado de los análogos de la somatostatina y se ha notificado a menudo en los estudios clínicos con la pasireotida. Desde la comercialización de Signifor, se han dado casos de colangitis en pacientes tratados con este producto, que casi siempre se notificó como una complicación de los cálculos biliares. Por lo tanto, se recomienda realizar una ecografía de la vesícula biliar antes de instaurar el tratamiento con Signifor y cada 6 a 12 meses durante el mismo. En los pacientes que reciben Signifor, la presencia de cálculos biliares es casi siempre asintomática; los cálculos sintomáticos deben tratarse conforme a la práctica clínica.

Hormonas hipofisarias

La deficiencia de hormonas secretadas por la hipófisis es una complicación frecuente de la cirugía transesfenoidal y aún más frecuente de la radioterapia de la hipófisis. Por ese motivo, los pacientes con enfermedad de Cushing de tipo persistente o recurrente pueden presentar déficits de una o más hormonas hipofisarias. Como la actividad farmacológica de la pasireotida es similar a la de la somatostatina, no se puede descartar la posibilidad de que se produzca la inhibición de hormonas hipofisarias distintas de la ACTH. En consecuencia, cuando proceda clínicamente, deberá analizarse la función hipofisaria (tirotropina [TSH]/tiroxina no unida a proteína [T4 libre], somatotropina [GH]/factor de crecimiento insulinoide 1 [IGF-1]) antes de comenzar el tratamiento con Signifor y de forma periódica durante el mismo.

Interacciones farmacológicas

La pasireotida puede reducir la biodisponibilidad relativa de la ciclosporina. La coadministración de Signifor y ciclosporina puede exigir un ajuste de la dosis de la ciclosporina para mantener su concentración terapéutica.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas reacciones adversas

Reacciones adversas

Resumen del perfil toxicológico

Un total de 201 pacientes con enfermedad de Cushing recibieron Signifor en estudios clínicos de fase II y III. El perfil toxicológico de Signifor concordó con el de los análogos de la somatostatina, salvo en lo que concierne al hipocortisolismo y al grado de hiperglucemia.

Los datos mencionados a continuación reflejan la exposición a Signifor de 162 pacientes con enfermedad de Cushing en el estudio de fase III. A su ingreso en el estudio, los pacientes fueron aleatorizados para recibir 0,6 o 0,9 mg de pasireotida (Signifor) dos veces al día (d.v.d.). Los pacientes tenían una edad media de cerca de 40 años y eran mayoritariamente mujeres (77,8%). La mayoría de los pacientes padecía la enfermedad de Cushing de tipo persistente o recurrente (83,3%) y unos pocos pacientes ($\leq 5\%$) de cada grupo terapéutico habían sido objeto de irradiación previa de la hipófisis. La exposición mediana al tratamiento (hasta la fecha de cierre del análisis principal de la eficacia y seguridad) fue de 10,37 meses (de 0,03 a 37,8), y el 67,9% de los pacientes tuvieron una exposición de por lo menos seis meses.

Las reacciones adversas se produjeron con una frecuencia y severidad comparables en ambos grupos posológicos. Se describieron reacciones adversas de grado 1 y 2 según los Criterios Terminológicos Comunes para Eventos adversos (CTC, versión 3.0) en el 57,4% de los pacientes; de grado 3, en el 35,8% de los pacientes; y de grado 4, en el 2,5%. Por lo general, las reacciones adversas de grado 3 o 4 de los CTC se relacionaban con la hiperglucemia. Las reacciones adversas más frecuentes (de frecuencia $\geq 10\%$) fueron: diarrea, náuseas, dolor abdominal, coleditiasis, hiperglucemia, diabetes *mellitus*, cansancio y aumento de la hemoglobina glucosilada. No hubo defunciones durante el estudio. La Tabla 1 recoge las reacciones adversas registradas hasta la fecha de cierre del análisis, en cada grupo posológico aleatorizado y en total, que los investigadores consideraron presuntamente relacionadas con el fármaco de estudio y se notificaron con una frecuencia general superior al 5%.

Resumen tabulado de las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En la Tabla 1 se enumeran las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos, ordenadas por clase principal de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas aparecen por orden decreciente de frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones se presentan en orden decreciente de gravedad; además, la categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción se rige por la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$).

Tabla 1 Reacciones adversas presuntamente relacionadas con el fármaco, según los investigadores, cuya frecuencia general fue mayor del 5%, y otras reacciones adversas reseñables de frecuencia igual o menor del 5% ocurridas en el estudio de fase III efectuado en enfermos de Cushing

Clase principal de órgano, aparato o sistema	Pasireotida 0,6 mg, d.v.d. N = 82 n (%)	Pasireotida 0,9 mg, d.v.d. N = 80 n (%)	Total N = 162 n (%)	Categoría de frecuencia (total)
Trastornos endocrinos				
Insuficiencia suprarrenal	4 (4,9)	5 (6,3)	9 (5,6)	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Hiperglucemia	31 (37,8)	32 (40,0)	63 (38,9)	Muy frecuente
Diabetes <i>mellitus</i>	13 (15,9)	16 (20,0)	29 (17,9)	Muy frecuente
Diabetes <i>mellitus</i> de tipo 2	10 (12,2)	5 (6,3)	15 (9,3)	Frecuente
Apetito disminuido	6 (7,3)	7 (8,8)	13 (8,0)	Frecuente
Alteración de la tolerancia a la glucosa	2 (2,4)	2 (2,5)	4 (2,5)	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	5 (6,1)	7 (8,8)	12 (7,4)	Frecuente
Mareo	3 (3,8)	3 (3,8)	6 (3,7)	Frecuente
Trastornos cardíacos				
Bradicardia sinusal	6 (7,3)	1 (1,3)	7 (4,3)	Frecuente

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clase principal de órgano, aparato o sistema	Pasireotida 0,6 mg, d.v.d. N = 82 n (%)	Pasireotida 0,9 mg, d.v.d. N = 80 n (%)	Total N = 162 n (%)	Categoría de frecuencia (total)
Término preferente				
Prolongación del intervalo QT	3 (3,7)	3 (3,8)	6 (3,7)	Frecuente
Trastornos vasculares				
Hipotensión	2 (2,4)	4 (5,0)	6 (3,7)	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (0,6)	Infrecuente
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	46 (56,1)	43 (53,8)	89 (54,9)	Muy frecuente
Náuseas	33 (40,2)	43 (53,8)	76 (46,9)	Muy frecuente
Dolor abdominal	14 (17,1)	19 (23,8)	33 (20,4)	Muy frecuente
Vómitos	2 (2,4)	8 (10,0)	10 (6,2)	Frecuente
Dolor en la zona superior del abdomen	6 (7,3)	3 (3,8)	9 (5,6)	Frecuente
Trastornos hepatobiliares				
Colelitiasis	25 (30,5)	23 (28,8)	48 (29,6)	Muy frecuente
Colecistitis ¹	4 (4,9)	1 (1,3)	5 (3,1)	Frecuente
Colestasis	2 (2,4)	2 (2,5)	4 (2,5)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Alopecia	4 (4,9)	5 (6,3)	9 (5,6)	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración				
Reacción en la zona de inyección	10 (12,2)	12 (15,0)	22 (13,6)	Muy frecuente
Fatiga (cansancio)	7 (8,5)	12 (15,0)	19 (11,7)	Muy frecuente

Estudios complementarios

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clase principal de órgano, aparato o sistema	Pasireotida 0,6 mg, d.v.d. N = 82 n (%)	Pasireotida 0,9 mg, d.v.d. N = 80 n (%)	Total N = 162 n (%)	Categoría de frecuencia (total)
Término preferente				
Aumento de la hemoglobina glucosilada	10 (12,2)	7 (8,8)	17 (10,5)	Muy frecuente
Transaminasas elevadas ²	13 (15,8)	8 (10,0)	21 (13,0)	Muy frecuente
Alanina-aminotransferasa elevada	9 (11,0)	5 (6,3)	14 (8,6)	Frecuente
Aspartato-aminotransferasa elevada	5 (6,1)	3 (3,8)	8 (4,9)	Frecuente
γ-glutamilttransferasa elevada	8 (9,8)	7 (8,8)	15 (9,3)	Frecuente
Lipasa elevada	7 (8,5)	5 (6,3)	12 (7,4)	Frecuente
Glucosa en sangre elevada	6 (7,3)	3 (3,8)	9 (5,6)	Frecuente
Amilasa elevada	4 (4,9)	0 (0,0)	4 (2,5)	Frecuente
Tiempo de protrombina prolongado	0 (0,0)	2 (2,5)	2 (1,2)	Frecuente

¹ «Colecistitis» incluye «colecistitis aguda».

² «Transaminasas elevadas» incluye «alanina-aminotransferasa elevada», «aspartato-aminotransferasa elevada», «Gamma glutamilttransferasa elevada» y «enzima hepática aumentada».

Reacciones adversas notificadas desde la comercialización del producto (de frecuencia desconocida)

La siguiente reacción adversa se ha notificado desde la comercialización de Signifor. Dado que esta reacción se comunicó de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia y, por ello, se considera desconocida.

Tabla 2 Reacción adversa notificada desde la comercialización del producto (de frecuencia desconocida)

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del metabolismo y de la nutrición
| Cetoacidosis diabética

Descripción de reacciones adversas específicas

Trastornos del metabolismo de la glucosa

Las elevaciones de la glucosa plasmática en ayunas fueron las anomalías de laboratorio de grado 3 de los CTC registradas con mayor frecuencia (en el 23,2% de los pacientes) en el estudio de fase III efectuado en pacientes con enfermedad de Cushing. Los aumentos medios de la HbA_{1c} fueron menos pronunciados en los pacientes que eran normoglucémicos que en los que eran prediabéticos o diabéticos al ingreso en el estudio (Tabla 3).

Tabla 3 Variación de la HbA_{1c} media al mes 6 según el estado glucémico al ingreso en el estudio

Estado glucémico al ingreso en el estudio (n = número total de pacientes)	600 µg d.v.d.		900 µg d.v.d.	
	Al inicio	Mes 6	Al inicio	Mes 6
Pacientes normoglucémicos (n = 62)	5,29	6,50	5,22	6,75
Pacientes prediabéticos (n = 38)	5,77	7,45	5,71	7,13
Pacientes diabéticos (n = 54)	6,50	7,95	6,42	8,30

Las cifras medias de glucosa plasmática en ayunas (GPA) aumentaron a menudo en el primer mes de tratamiento, pero en los meses posteriores descendieron o se estabilizaron. Durante los 28 días siguientes a la interrupción permanente del tratamiento con pasireotida se observaron por lo general disminuciones de los valores de GPA y HbA_{1c}, aunque siguieron siendo mayores que los iniciales. No se dispone de datos de seguimiento a largo plazo. Las reacciones adversas de hiperglucemia y diabetes *mellitus* provocaron el retiro del estudio en 5 (3,1%) y 4 pacientes (2,5%), respectivamente.

En los pacientes tratados con Signifor se recomienda vigilar las cifras de glucemia.

Trastornos gastrointestinales

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Al igual que sucede con otros análogos de la somatostatina, se han notificado trastornos gastrointestinales frecuentes en pacientes tratados con Signifor. Por lo general, se trataba de eventos leves (grado CTC bajo), que no requirieron intervención y mejoraron al proseguir el tratamiento.

Reacciones en la zona de inyección

En el 13,6% de los pacientes inscritos en el estudio de fase III sobre enfermedad de Cushing se han descrito reacciones en la zona de inyección. Tales reacciones también se observaron en ensayos clínicos realizados en otras poblaciones. Los eventos más frecuentes fueron: dolor local, eritema, hematoma, hemorragia y prurito. Las reacciones se resolvieron espontáneamente sin necesidad de intervención alguna.

Función tiroidea

Una de las comorbilidades comúnmente descritas en la enfermedad de Cushing es el hipotiroidismo central. La disfunción tiroidea es también una reacción adversa frecuentemente asociada al uso de los análogos de la somatostatina.

Se ha descrito hipotiroidismo con el uso de Signifor en siete pacientes que participaron en el estudio de fase III sobre enfermedad de Cushing; el investigador consideró que dos de dichos casos guardaban relación con el fármaco. No obstante, los siete pacientes presentaban cifras de TSH cercanas o inferiores al límite inferior de la normalidad a su ingreso en el estudio, de modo que no se puede establecer una relación definitiva entre el evento adverso y el uso de Signifor.

Enzimas hepáticas

Se han notificado elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas con el uso de análogos de la somatostatina y dichas elevaciones también se observaron en sujetos sanos y en pacientes tratados con pasireotida en los estudios clínicos. Las elevaciones fueron por lo general asintomáticas y leves (grado CTC bajo), y revirtieron al proseguir el tratamiento. Se han observado unos cuantos casos de elevaciones simultáneas de más de $3 \times \text{LSN}$ de la ALT y más de $2 \times \text{LSN}$ de la bilirrubina. Todos los casos de elevaciones simultáneas se detectaron en los diez primeros días del tratamiento con Signifor. Una vez interrumpido este, los afectados se recuperaron sin secuelas clínicas y los valores de las pruebas de la función hepática regresaron a las cifras iniciales.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Antes del tratamiento con Signifor y durante el mismo se recomienda realizar análisis de las enzimas hepáticas según proceda desde el punto de vista clínico.

Enzimas pancreáticas

En pacientes tratados con pasireotida en los ensayos clínicos se han observado elevaciones asintomáticas de la lipasa y la amilasa, que por lo general fueron leves (grado CTC bajo) y revirtieron al proseguir el tratamiento. Dada la asociación que existe entre la colelitiasis y la pancreatitis aguda, cabe la posibilidad de que se produzcan pancreatitis con el uso de análogos de la somatostatina.

Nuevas interacciones

Interacciones

La pasireotida se une moderadamente a proteínas y es muy estable desde el punto de vista metabólico. Todo indica que es un sustrato, y no un inductor, del transportador de salida gpP (glucoproteína P). Con las concentraciones que se logran con las dosis terapéuticas, no cabe esperar que la pasireotida sea:

- sustrato, inhibidor o inductor del CYP450 (citocromo P450);
- sustrato del transportador de salida BCRP (proteína de resistencia farmacológica en el cáncer de mama), ni de los transportadores de entrada OCT1 (transportador de cationes orgánicos 1) y OATP 1B1, OATP 1B3 u OATP 2B1 (polipéptidos transportadores de aniones orgánicos);
- inhibidor de la UGT1A1 (uridina-difosfato-glucuronosiltransferasa 1A1), ni de los transportadores de entrada OAT1, OAT3, OATP 1B1, OATP 1B3, OCT1 u OCT2, ni de los transportadores de salida gpP, BCRP, MRP2 (proteína de multirresistencia 2) o BSEP (bomba de expulsión de sales biliares).

Todos estos datos, obtenidos in vitro, permiten concluir que es poco probable que la pasireotida presente in vivo interacciones con tratamientos concomitantes en términos de transporte, metabolismo o unión a las proteínas.

En un estudio de interacciones farmacológicas en el que se coadministró verapamilo a voluntarios sanos se evaluó la influencia de un inhibidor de la gpP en la farmacocinética de la pasireotida subcutánea, y tanto el porcentaje como la magnitud de la disponibilidad de la pasireotida permanecieron invariables.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debe tenerse precaución al administrar Signifor con antiarrítmicos u otros medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT.

Interacciones previstas que afectan otros medicamentos

Ciertos datos publicados indican que los análogos de la somatostatina podrían, a través de la inhibición de la secreción de la hormona de crecimiento (somatotropina), disminuir indirectamente la depuración metabólica de los compuestos metabolizados por las enzimas del CYP450. Con los datos disponibles no puede descartarse que la pasireotida vaya a tener ese efecto indirecto. Debe tenerse precaución al coadministrar la pasireotida con fármacos que tengan un margen terapéutico pequeño y sean metabolizados principalmente por la isoenzima CYP3A4 (por ejemplo, la quinidina y la terfenadina).

En los perros, la pasireotida reduce la absorción intestinal de la ciclosporina y disminuye así la concentración sanguínea de esta. Se desconoce si dicha interacción se da en el ser humano. Por consiguiente, al coadministrar pasireotida y ciclosporina podría ser necesario ajustar la dosis de ciclosporina.

Los escasos datos obtenidos con otros análogos de la somatostatina indican que su administración con bromocriptina puede aumentar la disponibilidad de esta. Con los datos disponibles no puede descartarse que la pasireotida vaya a tener ese efecto.

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**
- **Inserto versión NPI 2019-PSB/GLC-1087-s del 13 de enero de 2020**
- **Declaración sucinta versión NSS 2019-PSB/GLC-1087-s del 13 de enero de 2020**

Nueva dosificación

Posología

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Población destinataria general

Adultos

La dosis inicial recomendada de Signifor es de 0,9 mg administrados por inyección subcutánea (s.c.) dos veces al día. En los pacientes con prediabetes o diabetes mellitus es posible administrar una dosis inicial de 0,6 mg dos veces al día.

La dosis debe ajustarse en función de la respuesta y de la tolerabilidad. En los pacientes que inician el tratamiento con 0,6 mg dos veces al día, se puede aumentar la dosis a 0,9 mg dos veces al día, según la respuesta al tratamiento, siempre que el paciente tolere la dosis de 0,6 mg. En los pacientes con respuesta estable se puede contemplar la reducción individualizada de la dosis, a criterio del médico responsable.

Se debe evaluar si el paciente responde al tratamiento (es decir, si hay una reducción clínicamente significativa del cortisol libre urinario [CLU] o una mejora de los signos o síntomas de la enfermedad), quien debe seguir recibiendo Signifor mientras ello resulte beneficioso. Por lo general se observa una reducción máxima del cortisol libre urinario hacia el segundo mes de tratamiento. En los pacientes que no experimenten un beneficio clínico con Signifor se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento.

El tratamiento de presuntas reacciones adversas puede requerir la reducción temporal de la dosis de Signifor. Se sugiere hacerlo mediante disminuciones de 0,3 mg dos veces al día.

En caso de olvido de una dosis de Signifor, la siguiente inyección debe administrarse a la hora prevista. No se debe duplicar la dosis para compensar la que se olvidó.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh). Para los pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh) se recomienda que la dosis inicial sea de 0,3 mg, administrada dos veces al día, y que la dosis máxima no supere los 0,6 mg, administrada dos veces al día. Signifor no debe utilizarse en pacientes con disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh).

Pacientes pediátricos

Dada la ausencia de datos clínicos en menores de 18 años, no se recomienda el uso de Signifor en pacientes pediátricos con enfermedad de Cushing.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

Se tienen escasos datos sobre el uso de Signifor en pacientes mayores de 65 años, pero no hay indicios de que sea necesario ajustar la dosis en tales pacientes.

Modo de administración

Signifor ha de inyectarlo por vía subcutánea el propio paciente. El paciente debe recibir instrucciones por parte del médico o de un profesional sanitario sobre la forma de inyectarse Signifor por dicha vía.

No deben ponerse dos inyecciones seguidas en un mismo lugar. Deben evitarse los lugares con signos de inflamación o de irritación. Las inyecciones subcutáneas se ponen preferiblemente en la parte superior de los muslos o en el abdomen (salvo el ombligo y la cintura).

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas, embarazo, lactancia y fecundidad

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas y medidas anticonceptivas

Los estudios en animales indican que la pasireotida perjudica al feto en desarrollo. Se recomienda que las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con pasireotida y también se les debe advertir que el tratamiento con pasireotida puede conducir a una mejora de la fertilidad.

Embarazo

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se han realizado estudios comparativos adecuados en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han evidenciado efectos tóxicos en la función reproductora. Se desconoce el posible riesgo para el ser humano. Signifor únicamente debe usarse durante el embarazo si el beneficio esperado justifica el riesgo para el feto.

Parto

No se dispone de datos en el ser humano. En los estudios efectuados en ratas no se han detectado efectos sobre el parto.

Lactancia

No se sabe si la pasireotida pasa a la leche materna. Los datos obtenidos en ratas tratadas con pasireotida por vía subcutánea revelan que la pasireotida se elimina en la leche. Como no se puede descartar que existan riesgos para el lactante, Signifor no debe usarse en las madres que amamantan.

Fecundidad

Los estudios realizados en ratas tratadas con pasireotida por vía subcutánea han revelado efectos sobre los parámetros de la función reproductora en las hembras. Se desconoce la relevancia clínica de estos efectos en el ser humano.

Los beneficios terapéuticos de reducir o normalizar las concentraciones séricas de cortisol en las pacientes con enfermedad de Cushing tratadas con pasireotida pueden conducir a una mejora de la fertilidad.

Sobredosis

No se han registrado casos de sobredosis en los pacientes que recibieron pasireotida por vía subcutánea. Se han administrado dosis de hasta 2,1 mg dos veces al día a voluntarios sanos que con suma frecuencia trajeron aparejada diarrea.

En caso de sobredosis, se recomienda instaurar un tratamiento sintomático adecuado, según el estado clínico del paciente, hasta la resolución de los síntomas.

Nuevas precauciones o advertencias

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipocortisolismo

El tratamiento con Signifor provoca una supresión rápida de la secreción de corticotropina (ACTH) en los pacientes con enfermedad de Cushing. Al igual que sucede con cualquier otro tratamiento eficaz de la hipófisis, la supresión rápida y total o casi total de ACTH puede provocar una disminución de las concentraciones circulantes de cortisol y derivar potencialmente en un hipocortisolismo o hipoadrenalismo transitorio.

En el estudio de fase III realizado en pacientes con enfermedad de Cushing, se han notificado casos de hipocortisolismo, generalmente en los dos primeros meses de tratamiento. Salvo el único caso de interrupción del tratamiento, el resto de los casos pudieron manejarse mediante la reducción de la dosis de Signifor o la adición de un tratamiento breve a base de dosis reducidas de glucocorticoesteroides.

Por consiguiente, es necesario vigilar la posible aparición de signos y síntomas que acompañan al hipocortisolismo (tales como debilidad, cansancio, anorexia, náuseas, vómitos, hipotensión, hiponatremia o hipoglucemia) y pedir a los pacientes que estén atentos a ellos. Si se confirma el hipocortisolismo, podría ser necesario administrar un tratamiento sustitutivo transitorio con glucocorticoides exógenos, reducir la dosis de Signifor o interrumpir el tratamiento con este medicamento.

Metabolismo de la glucosa

Se han observado alteraciones de la glucemia en voluntarios sanos y pacientes tratados con pasireotida. En los ensayos clínicos con pasireotida se ha observado hiperglucemia y, con menor frecuencia, hipoglucemia.

La aparición de la hiperglucemia parece guardar relación con la menor secreción de insulina (especialmente en el período posterior a la administración) y de hormonas incretínicas (como el péptido 1 glucagonoide [GLP-1] y el polipéptido insulínico dependiente de glucosa [GIP]). En los pacientes con afecciones prediabéticas o con diabetes mellitus establecida se apreció un mayor grado de hiperglucemia. Se ha observado que, al iniciar el tratamiento con antidiabéticos, la HbA1c baja a <7% y la GPA baja a <130 mg/dl en el 43% y el 72% de los pacientes con enfermedad de Cushing, respectivamente. Los casos en que debió reducirse la dosis o suspenderse el tratamiento con pasireotida debido a hiperglucemia fueron infrecuentes.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Antes de iniciar un tratamiento con pasireotida debe evaluarse el estado glucémico (glucosa plasmática en ayunas [GPA]/hemoglobina glucosilada [HbA1c]). La vigilancia de la GPA/HbA1c durante el tratamiento debe hacerse según las directrices establecidas. El paciente deberá vigilar él mismo su glucemia o someterse a determinaciones de la GPA una vez por semana durante los dos o tres primeros meses de tratamiento y después con la periodicidad que resulte clínicamente apropiada, así como durante las 2-4 semanas posteriores a cualquier aumento de la dosis. Después de interrumpir definitivamente el tratamiento, se deberá monitorizar la glucemia (p. ej., la GPA o la HbA1c) según la práctica clínica.

Si aparece hiperglucemia en un paciente tratado con Signifor, se recomienda instaurar un tratamiento antidiabético o ajustar dicho tratamiento según las directrices establecidas para el tratamiento de la hiperglucemia. Si la hiperglucemia no logra controlarse pese a la aplicación de medidas farmacológicas adecuadas, se reducirá la dosis de pasireotida (Signifor) o se interrumpirá el tratamiento.

Desde la comercialización de Signifor, se han dado casos de cetoacidosis en pacientes con o sin antecedentes de diabetes tratados con este producto. Algunos de esos casos presentaban factores predisponentes de cetoacidosis, como enfermedad aguda, infección, trastornos pancreáticos (p. ej., neoplasias pancreáticas o cirugía pancreática) y abuso de bebidas alcohólicas. Se debe evaluar la presencia de cetoacidosis en los pacientes con signos y síntomas indicativos de acidosis metabólica severa, con independencia de los antecedentes de diabetes.

En los pacientes con control deficiente de la glucemia (es decir, HbA1c > 8% a pesar del tratamiento antidiabético), se debe intensificar el tratamiento y la vigilancia de la diabetes antes de instaurar el tratamiento con pasireotida y durante el mismo.

Eventos cardiovasculares

Se han descrito casos de bradicardia con el uso de pasireotida. Debe hacerse un seguimiento riguroso de los pacientes que presentan cardiopatías o factores de riesgo de bradicardia, cómo por ejemplo: antecedentes de bradicardia clínicamente importante, infarto agudo de miocardio, bloqueo auriculoventricular de grado elevado, insuficiencia cardíaca congestiva (clase III o IV de la NYHA), angina de pecho inestable, taquicardia ventricular sostenida y fibrilación ventricular. Podría ser necesario ajustar la dosis de fármacos como los betabloqueantes, los antagonistas del calcio o las sustancias que regulan el equilibrio electrolítico.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En dos estudios con voluntarios sanos se ha visto que la pasireotida, administrada como Signifor s.c., prolonga el intervalo QT. En una evaluación adicional exhaustiva del intervalo QT mediante el método electrocardiográfico cuantitativo de los intervalos QT/TQ de cada latido se comprobó que la pasireotida no altera la repolarización cardíaca del mismo modo en que lo hacen los fármacos arritmógenos que prolongan el intervalo QT.

En los estudios clínicos efectuados en pacientes con enfermedad de Cushing se observó un QTcF > 500 ms en dos de 201 pacientes. Esos episodios fueron esporádicos y de manifestación aislada sin consecuencias clínicas evidentes. En ninguno de los ensayos clínicos con pasireotida se observaron episodios de taquicardia helicoidal (torsade de pointes).

La pasireotida debe utilizarse con precaución en pacientes que tengan un riesgo significativo de presentar prolongación del intervalo QT, como son:

- Los diagnosticados de síndrome de QT largo congénito;
- los que padezcan cardiopatías no controladas o importantes como, por ejemplo, el infarto reciente de miocardio, la insuficiencia cardíaca congestiva, la angina inestable o la bradicardia clínicamente importante;
- los que tomen antiarrítmicos u otras sustancias conocidas por prolongar el intervalo QT;
- aquellos con hipopotasemia o hipomagnesemia.

Antes de instaurar el tratamiento con Signifor se recomienda realizar un electrocardiograma inicial. Es aconsejable vigilar los efectos sobre el intervalo QTc al comienzo del tratamiento con Signifor y cuando esté indicado clínicamente. La hipopotasemia o hipomagnesemia deben corregirse antes de administrar Signifor y durante la terapia debe vigilarse el ionograma de forma periódica.

Pruebas de la función hepática

En los sujetos sanos y los pacientes tratados con pasireotida se observan con frecuencia elevaciones leves y transitorias de las transaminasas. También se han observado unos pocos casos de elevaciones simultáneas de la ALT (alanina-transaminasa) de más del triple del límite superior de la normalidad ($3 \times \text{LSN}$) y de la bilirrubina de más del doble de dicho límite ($2 \times \text{LSN}$).

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se recomienda analizar los parámetros de función hepática antes de instaurar el tratamiento con Signifor, a las una o dos semanas de su comienzo y después una vez al mes durante tres meses. Posteriormente, dichos parámetros deben analizarse cuando se considere clínicamente adecuado.

En los pacientes en los que aparezcan concentraciones elevadas de transaminasas se deberá realizar una segunda evaluación de la función hepática para confirmar este resultado. Si el resultado se confirma, será necesario efectuar un control frecuente de la función hepática del paciente hasta que las cifras descendan a los niveles previos al tratamiento. Deberá interrumpirse el tratamiento con pasireotida si aparece ictericia u otros signos indicativos de disfunción hepática clínicamente importante; o elevaciones sostenidas de las cifras de AST (aspartato- transaminasa) o de ALT (alanina-transaminasa) de por lo menos $5 \times \text{LSN}$; o elevaciones de las cifras de ALT o de AST superiores a $3 \times \text{LSN}$ acompañadas de alzas de la bilirrubina superiores a $2 \times \text{LSN}$. Una vez interrumpido el tratamiento con pasireotida se mantendrá la vigilancia hasta que se hayan resuelto las alteraciones analíticas. No debe reanudarse el tratamiento si se sospecha que las anomalías en las pruebas de la función hepática se deben a Signifor.

Vesícula biliar y eventos relacionados

La colelitiasis (cálculos biliares) es una reacción adversa conocida al uso prolongado de los análogos de la somatostatina y se ha notificado a menudo en los estudios clínicos con la pasireotida. Desde la comercialización de Signifor, se han dado casos de colangitis en pacientes tratados con este producto, que casi siempre se notificó como una complicación de los cálculos biliares. Por lo tanto, se recomienda realizar una ecografía de la vesícula biliar antes de instaurar el tratamiento con Signifor y cada 6 a 12 meses durante el mismo. En los pacientes que reciben Signifor, la presencia de cálculos biliares es casi siempre asintomática; los cálculos sintomáticos deben tratarse conforme a la práctica clínica.

Hormonas hipofisarias

La deficiencia de hormonas secretadas por la hipófisis es una complicación frecuente de la cirugía transesfenoidal y aún más frecuente de la radioterapia de la hipófisis. Por ese motivo, los pacientes con enfermedad de Cushing de tipo persistente o recurrente pueden presentar déficits de una o más hormonas hipofisarias. Como la actividad farmacológica de la pasireotida es similar a la de la somatostatina, no se puede descartar la posibilidad de que se produzca la inhibición

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de hormonas hipofisarias distintas de la ACTH. En consecuencia, cuando proceda clínicamente, deberá analizarse la función hipofisaria (tirotropina [TSH]/tiroxina no unida a proteína [T4 libre], somatotropina [GH]/factor de crecimiento insulinoide 1 [IGF-1]) antes de comenzar el tratamiento con Signifor y de forma periódica durante el mismo.

Interacciones farmacológicas

La pasireotida puede reducir la biodisponibilidad relativa de la ciclosporina. La coadministración de Signifor y ciclosporina puede exigir un ajuste de la dosis de la ciclosporina para mantener su concentración terapéutica.

Nuevas reacciones adversas

Reacciones adversas

Resumen del perfil toxicológico

Un total de 201 pacientes con enfermedad de Cushing recibieron Signifor en estudios clínicos de fase II y III. El perfil toxicológico de Signifor concordó con el de los análogos de la somatostatina, salvo en lo que concierne al hipocortisolismo y al grado de hiperglucemia.

Los datos mencionados a continuación reflejan la exposición a Signifor de 162 pacientes con enfermedad de Cushing en el estudio de fase III. A su ingreso en el estudio, los pacientes fueron aleatorizados para recibir 0,6 o 0,9 mg de pasireotida (Signifor) dos veces al día (d.v.d.). Los pacientes tenían una edad media de cerca de 40 años y eran mayoritariamente mujeres (77,8%). La mayoría de los pacientes padecía la enfermedad de Cushing de tipo persistente o recurrente (83,3%) y unos pocos pacientes ($\leq 5\%$) de cada grupo terapéutico habían sido objeto de irradiación previa de la hipófisis. La exposición mediana al tratamiento (hasta la fecha de cierre del análisis principal de la eficacia y seguridad) fue de 10,37 meses (de 0,03 a 37,8), y el 67,9% de los pacientes tuvieron una exposición de por lo menos seis meses.

Las reacciones adversas se produjeron con una frecuencia y severidad comparables en ambos grupos posológicos. Se describieron reacciones adversas de grado 1 y 2 según los Criterios Terminológicos Comunes para Eventos adversos (CTC, versión 3.0) en el 57,4% de los pacientes; de grado 3, en el 35,8% de los pacientes; y de

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



grado 4, en el 2,5%. Por lo general, las reacciones adversas de grado 3 o 4 de los CTC se relacionaban con la hiperglucemia. Las reacciones adversas más frecuentes (de frecuencia $\geq 10\%$) fueron: diarrea, náuseas, dolor abdominal, colelitiasis, hiperglucemia, diabetes *mellitus*, cansancio y aumento de la hemoglobina glucosilada. No hubo defunciones durante el estudio. La Tabla 1 recoge las reacciones adversas registradas hasta la fecha de cierre del análisis, en cada grupo posológico aleatorizado y en total, que los investigadores consideraron presuntamente relacionadas con el fármaco de estudio y se notificaron con una frecuencia general superior al 5%.

Resumen tabulado de las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos

En la Tabla 1 se enumeran las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos, ordenadas por clase principal de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas aparecen por orden decreciente de frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones se presentan en orden decreciente de gravedad; además, la categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción se rige por la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$).

Tabla 1 Reacciones adversas presuntamente relacionadas con el fármaco, según los investigadores, cuya frecuencia general fue mayor del 5%, y otras reacciones adversas reseñables de frecuencia igual o menor del 5% ocurridas en el estudio de fase III efectuado en enfermos de Cushing

Clase principal de órgano, aparato o sistema	Pasireotida 0,6 mg, d.v.d. <i>N</i> = 82 <i>n</i> (%)	Pasireotida 0,9 mg, d.v.d. <i>N</i> = 80 <i>n</i> (%)	Total <i>N</i> = 162 <i>n</i> (%)	Categoría de frecuencia (total)
Término preferente				
Trastornos endocrinos				
Insuficiencia suprarrenal	4 (4,9)	5 (6,3)	9 (5,6)	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Hiperglucemia	31 (37,8)	32 (40,0)	63 (38,9)	Muy frecuente
Diabetes <i>mellitus</i>	13 (15,9)	16 (20,0)	29 (17,9)	Muy frecuente

Acta No. 15 de 2020 SEM

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



Clase principal de órgano, aparato o sistema	Pasireotida 0,6 mg, d.v.d. N = 82 n (%)	Pasireotida 0,9 mg, d.v.d. N = 80 n (%)	Total N = 162 n (%)	Categoría de frecuencia (total)
Término preferente				
Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	10 (12,2)	5 (6,3)	15 (9,3)	Frecuente
Apetito disminuido	6 (7,3)	7 (8,8)	13 (8,0)	Frecuente
Alteración de la tolerancia a la glucosa	2 (2,4)	2 (2,5)	4 (2,5)	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	5 (6,1)	7 (8,8)	12 (7,4)	Frecuente
Mareo	3 (3,8)	3 (3,8)	6 (3,7)	Frecuente
Trastornos cardíacos				
Bradicardia sinusal	6 (7,3)	1 (1,3)	7 (4,3)	Frecuente
Prolongación del intervalo QT	3 (3,7)	3 (3,8)	6 (3,7)	Frecuente
Trastornos vasculares				
Hipotensión	2 (2,4)	4 (5,0)	6 (3,7)	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (0,6)	Infrecuente
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	46 (56,1)	43 (53,8)	89 (54,9)	Muy frecuente
Náuseas	33 (40,2)	43 (53,8)	76 (46,9)	Muy frecuente
Dolor abdominal	14 (17,1)	19 (23,8)	33 (20,4)	Muy frecuente
Vómitos	2 (2,4)	8 (10,0)	10 (6,2)	Frecuente
Dolor en la zona superior del abdomen	6 (7,3)	3 (3,8)	9 (5,6)	Frecuente
Trastornos hepatobiliares				
Colelitiasis	25 (30,5)	23 (28,8)	48 (29,6)	Muy frecuente

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clase principal de órgano, aparato o sistema	Pasireotida 0,6 mg, d.v.d. N = 82 n (%)	Pasireotida 0,9 mg, d.v.d. N = 80 n (%)	Total N = 162 n (%)	Categoría de frecuencia (total)
Término preferente				
Colecistitis ¹	4 (4,9)	1 (1,3)	5 (3,1)	Frecuente
Colestasis	2 (2,4)	2 (2,5)	4 (2,5)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Alopecia	4 (4,9)	5 (6,3)	9 (5,6)	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración				
Reacción en la zona de inyección	10 (12,2)	12 (15,0)	22 (13,6)	Muy frecuente
Fatiga (cansancio)	7 (8,5)	12 (15,0)	19 (11,7)	Muy frecuente
Estudios complementarios				
Aumento de la hemoglobina glucosilada	10 (12,2)	7 (8,8)	17 (10,5)	Muy frecuente
Transaminasas elevadas ²	13 (15,8)	8 (10,0)	21 (13,0)	Muy frecuente
Alanina-aminotransferasa elevada	9 (11,0)	5 (6,3)	14 (8,6)	Frecuente
Aspartato-aminotransferasa elevada	5 (6,1)	3 (3,8)	8 (4,9)	Frecuente
γ- glutamiltransferasa elevada	8 (9,8)	7 (8,8)	15 (9,3)	Frecuente
Lipasa elevada	7 (8,5)	5 (6,3)	12 (7,4)	Frecuente
Glucosa en sangre elevada	6 (7,3)	3 (3,8)	9 (5,6)	Frecuente
Amilasa elevada	4 (4,9)	0 (0,0)	4 (2,5)	Frecuente
Tiempo de protrombina prolongado	0 (0,0)	2 (2,5)	2 (1,2)	Frecuente

¹ «Colecistitis» incluye «colecistitis aguda».



² «Transaminasas elevadas» incluye «alanina-aminotransferasa elevada», «aspartato-aminotransferasa elevada», «Gamma glutamiltransferasa elevada» y «enzima hepática aumentada».

Reacciones adversas notificadas desde la comercialización del producto (de frecuencia desconocida)

La siguiente reacción adversa se ha notificado desde la comercialización de Signifor. Dado que esta reacción se comunicó de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia y, por ello, se considera desconocida.

Tabla 2 Reacción adversa notificada desde la comercialización del producto (de frecuencia desconocida)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Cetoacidosis diabética

Descripción de reacciones adversas específicas

Trastornos del metabolismo de la glucosa

Las elevaciones de la glucosa plasmática en ayunas fueron las anomalías de laboratorio de grado 3 de los CTC registradas con mayor frecuencia (en el 23,2% de los pacientes) en el estudio de fase III efectuado en pacientes con enfermedad de Cushing. Los aumentos medios de la HbA_{1c} fueron menos pronunciados en los pacientes que eran normoglucémicos que en los que eran prediabéticos o diabéticos al ingreso en el estudio (Tabla 3).

Tabla 3 Variación de la HbA_{1c} media al mes 6 según el estado glucémico al ingreso en el estudio

Estado glucémico al ingreso en el estudio (n = número total de pacientes)	600 µg d.v.d.		900 µg d.v.d.	
	Al inicio	Mes 6	Al inicio	Mes 6
Pacientes normoglucémicos (n = 62)	5,29	6,50	5,22	6,75
Pacientes prediabéticos (n = 38)	5,77	7,45	5,71	7,13
Pacientes diabéticos (n = 54)	6,50	7,95	6,42	8,30

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las cifras medias de glucosa plasmática en ayunas (GPA) aumentaron a menudo en el primer mes de tratamiento, pero en los meses posteriores descendieron o se estabilizaron. Durante los 28 días siguientes a la interrupción permanente del tratamiento con pasireotida se observaron por lo general disminuciones de los valores de GPA y HbA_{1c}, aunque siguieron siendo mayores que los iniciales. No se dispone de datos de seguimiento a largo plazo. Las reacciones adversas de hiperglucemia y diabetes *mellitus* provocaron el retiro del estudio en 5 (3,1%) y 4 pacientes (2,5%), respectivamente.

En los pacientes tratados con Signifor se recomienda vigilar las cifras de glucemia.

Trastornos gastrointestinales

Al igual que sucede con otros análogos de la somatostatina, se han notificado trastornos gastrointestinales frecuentes en pacientes tratados con Signifor. Por lo general, se trataba de eventos leves (grado CTC bajo), que no requirieron intervención y mejoraron al proseguir el tratamiento.

Reacciones en la zona de inyección

En el 13,6% de los pacientes inscritos en el estudio de fase III sobre enfermedad de Cushing se han descrito reacciones en la zona de inyección. Tales reacciones también se observaron en ensayos clínicos realizados en otras poblaciones. Los eventos más frecuentes fueron: dolor local, eritema, hematoma, hemorragia y prurito. Las reacciones se resolvieron espontáneamente sin necesidad de intervención alguna.

Función tiroidea

Una de las comorbilidades comúnmente descritas en la enfermedad de Cushing es el hipotiroidismo central. La disfunción tiroidea es también una reacción adversa frecuentemente asociada al uso de los análogos de la somatostatina.

Se ha descrito hipotiroidismo con el uso de Signifor en siete pacientes que participaron en el estudio de fase III sobre enfermedad de Cushing; el investigador consideró que dos de dichos casos guardaban relación con el fármaco. No obstante, los siete pacientes presentaban cifras de TSH cercanas o inferiores al límite inferior

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de la normalidad a su ingreso en el estudio, de modo que no se puede establecer una relación definitiva entre el evento adverso y el uso de Signifor.

Enzimas hepáticas

Se han notificado elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas con el uso de análogos de la somatostatina y dichas elevaciones también se observaron en sujetos sanos y en pacientes tratados con pasireotida en los estudios clínicos. Las elevaciones fueron por lo general asintomáticas y leves (grado CTC bajo), y revirtieron al proseguir el tratamiento. Se han observado unos cuantos casos de elevaciones simultáneas de más de $3 \times \text{LSN}$ de la ALT y más de $2 \times \text{LSN}$ de la bilirrubina. Todos los casos de elevaciones simultáneas se detectaron en los diez primeros días del tratamiento con Signifor. Una vez interrumpido este, los afectados se recuperaron sin secuelas clínicas y los valores de las pruebas de la función hepática regresaron a las cifras iniciales.

Antes del tratamiento con Signifor y durante el mismo se recomienda realizar análisis de las enzimas hepáticas según proceda desde el punto de vista clínico.

Enzimas pancreáticas

En pacientes tratados con pasireotida en los ensayos clínicos se han observado elevaciones asintomáticas de la lipasa y la amilasa, que por lo general fueron leves (grado CTC bajo) y revirtieron al proseguir el tratamiento. Dada la asociación que existe entre la coleditiasis y la pancreatitis aguda, cabe la posibilidad de que se produzcan pancreatitis con el uso de análogos de la somatostatina.

Nuevas interacciones

Interacciones

La pasireotida se une moderadamente a proteínas y es muy estable desde el punto de vista metabólico. Todo indica que es un sustrato, y no un inductor, del transportador de salida gpP (glucoproteína P). Con las concentraciones que se logran con las dosis terapéuticas, no cabe esperar que la pasireotida sea:

- Sustrato, inhibidor o inductor del CYP450 (citocromo P450);
- sustrato del transportador de salida BCRP (proteína de resistencia farmacológica en el cáncer de mama), ni de los transportadores de entrada

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- OCT1 (transportador de cationes orgánicos 1) y OATP 1B1, OATP 1B3 u OATP 2B1 (polipéptidos transportadores de aniones orgánicos);**
- **inhibidor de la UGT1A1 (uridina-difosfato-glucuronosiltransferasa 1A1), ni de los transportadores de entrada OAT1, OAT3, OATP 1B1, OATP 1B3, OCT1 u OCT2, ni de los transportadores de salida gpP, BCRP, MRP2 (proteína de multirresistencia 2) o BSEP (bomba de expulsión de sales biliares).**

Todos estos datos, obtenidos in vitro, permiten concluir que es poco probable que la pasireotida presente in vivo interacciones con tratamientos concomitantes en términos de transporte, metabolismo o unión a las proteínas.

En un estudio de interacciones farmacológicas en el que se coadministró verapamilo a voluntarios sanos se evaluó la influencia de un inhibidor de la gpP en la farmacocinética de la pasireotida subcutánea, y tanto el porcentaje como la magnitud de la disponibilidad de la pasireotida permanecieron invariables.

Debe tenerse precaución al administrar Signifor con antiarrítmicos u otros medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT.

Interacciones previstas que afectan otros medicamentos

Ciertos datos publicados indican que los análogos de la somatostatina podrían, a través de la inhibición de la secreción de la hormona de crecimiento (somatotropina), disminuir indirectamente la depuración metabólica de los compuestos metabolizados por las enzimas del CYP450. Con los datos disponibles no puede descartarse que la pasireotida vaya a tener ese efecto indirecto. Debe tenerse precaución al coadministrar la pasireotida con fármacos que tengan un margen terapéutico pequeño y sean metabolizados principalmente por la isoenzima CYP3A4 (por ejemplo, la quinidina y la terfenadina).

En los perros, la pasireotida reduce la absorción intestinal de la ciclosporina y disminuye así la concentración sanguínea de esta. Se desconoce si dicha interacción se da en el ser humano. Por consiguiente, al coadministrar pasireotida y ciclosporina podría ser necesario ajustar la dosis de ciclosporina.

Los escasos datos obtenidos con otros análogos de la somatostatina indican que su administración con bromocriptina puede aumentar la disponibilidad de esta. Con los datos disponibles no puede descartarse que la pasireotida vaya a tener ese efecto.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Adicionalmente, la Sala considera que en la IPP debe corregir lo siguiente, quedando así:

Se debe evaluar si el paciente responde al tratamiento (es decir, si hay una reducción clínicamente significativa del cortisol libre urinario [CLU] o una mejora de los signos o síntomas de la enfermedad), para definir quién debe seguir recibiendo Signifor mientras ello resulte beneficioso. Por lo general se observa una reducción máxima del cortisol libre urinario hacia el segundo mes de tratamiento. En los pacientes que no experimenten un beneficio clínico con Signifor se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento

**3.1.9.14. SIGNIFOR® LAR 20 mg
SIGNIFOR® LAR 40 mg
SIGNIFOR® LAR 60 mg**

Expediente : 20074568 / 20090641 / 20090642
Radicado : 20201052724 / 20201052726 / 20201052730
Fecha : 05/03/2020
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

- Cada vial contiene Pamoato de Pasireotida 27,420 mg equivalente a 20 mg de Pasireotida
- Cada vial contiene Pamoato de Pasireotida 54.840 mg equivalente a 40 mg de Pasireotida
- Cada vial contiene Pamoato de Pasireotida 82.260 mg equivalente a 60 mg de Pasireotida

Forma farmacéutica: Polvo esteril para reconstituir a suspensión inyectable

Indicaciones:

Tratamiento alternativo para pacientes con acromegalia en los que está indicado el tratamiento médico.

Contraindicaciones:

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes. Disfunción hepática grave (clase c de child-pugh)

Precauciones y advertencias:

- evaluación del estado glucémico antes del inicio del tratamiento: el paciente procederá a controlarse la glucemia o a determinarse semanalmente la gpa durante los tres primeros meses y, ulteriormente, de manera periódica como sea clínicamente apropiado, así como a lo largo de las primeras cuatro o seis semanas después de cualquier aumento de la dosis. Si se desarrolla una hiperglucemia se recomienda el inicio o el ajuste de un tratamiento antidiabético. Los pacientes aquejados de control deficiente de la glucemia (definido por cifras de hba1c >8% mientras reciben tratamiento antidiabético) pueden ser más propensos a padecer hiperglucemia grave y complicaciones conexas (como cetoacidosis). Si, pese al tratamiento médico apropiado, la hiperglucemia no logra controlarse, debe reducirse la dosis o interrumpirse el tratamiento. Después de interrumpir el tratamiento debe efectuarse un control glucémico (por ejemplo, la fpg o la hba1c) como determine la práctica clínica. En los pacientes con un control deficiente de la glucemia debe intensificarse el tratamiento y la vigilancia de la diabetes antes de instaurar el tratamiento con este medicamento y durante el mismo.
- se recomienda la observación cuidadosa de los pacientes con cardiopatías o factores de riesgo de bradicardia. Puede que sea necesario ajustar la dosis de fármacos como los betabloqueantes, los antagonistas del calcio o los medicamentos que regulan el equilibrio electrolítico. Se recomienda cautela en los pacientes que presentan o pueden presentar una prolongación del intervalo qtc (por ejemplo, los pacientes con hipopotasemia, hipomagnesiemia, síndrome del qt largo congénito; cardiopatías no controladas o importantes tales como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho inestable o bradicardia clínicamente significativa; los pacientes que toman antiarrítmicos u otros medicamentos capaces de prolongar el intervalo qt). La hipopotasemia o la hipomagnesiemia deben corregirse antes del tratamiento y vigilarse durante el mismo. Se recomienda un electrocardiograma inicial antes de comenzar el tratamiento, 21 días después de iniciado éste y como proceda clínicamente a continuación.
- se recomienda controlar la función hepática antes de instaurar el tratamiento con este medicamento, después de dos a tres semanas de tratamiento y luego mensualmente durante tres meses. Posteriormente, dicha función debe supervisarse cuando se considere clínicamente adecuado. Es necesario interrumpir el tratamiento con pasireotida si el

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



paciente desarrolla una ictericia u otros signos indicativos de una disfunción hepática clínicamente significativa, en caso de elevaciones sostenidas de las cifras de asat (aspartato-aminotransferasa) o de alat (alanina-aminotransferasa) por lo menos cinco veces mayor que el Isn, o si ocurren elevaciones de las cifras de alat o de asat de más del triple del Isn acompañadas simultáneamente de alzas de la bilirrubina de más del doble del Isn. Después de interrumpir el tratamiento con este medicamento debe supervisarse al paciente hasta que se hayan resuelto tales trastornos. El tratamiento no se reiniciará si las anomalías en las pruebas de la función hepática se deben presuntamente a la terapia con este medicamento.

- se recomienda realizar ecografías de la vesícula biliar antes del inicio y a intervalos de 6 a 12 meses durante el tratamiento con este medicamento.
- se recomienda la vigilancia de la función hipofisaria (a saber, tsh / t4 libre, acth) antes del tratamiento con este medicamento y periódicamente durante éste.
- es necesario someter a observación y asesorar a los pacientes acerca de los signos y síntomas que acompañan al hipocortisolismo. Puede que sea necesario iniciar una terapia temporal sustitutiva con esteroides exógenos o bien una reducción o interrupción de la dosis de este medicamento.
- la coadministración de este medicamento y ciclosporina puede exigir un ajuste de la dosis de esta última.
- embarazo: este medicamento únicamente debe usarse durante el embarazo si el beneficio esperado justifica el riesgo para el feto.
- lactancia: no debe usarse durante la lactancia.

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
- Inserto versión NPI 2019-PSB/GLC-1088-s del 13 de enero de 2020
- Información para prescribir versión NPI 2019-PSB/GLC-1088-s del 13 de enero de 2020

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Declaración sucinta versión NSS 2019-PSB/GLC-1088-s del 13 de enero de 2020

Nueva dosificación

Posología y administración

Posología

Población destinataria general

La dosis inicial recomendada de Signifor LAR es de 40 mg administrados por inyección intramuscular profunda cada cuatro semanas (cada 28 días).

La dosis puede incrementarse hasta un máximo de 60 mg en los pacientes cuyas concentraciones de somatotropina (GH) y de somatomedina C (factor de crecimiento insulinoide de tipo 1, IGF-1) no estén perfectamente controladas al cabo de 3 meses de tratamiento con Signifor LAR con la dosis de 40 mg.

Para tratar las sospechas de reacción adversa y los efectos terapéuticos excesivos (IGF-1 < límite inferior de la normalidad) podría ser necesario reducir la dosis de Signifor LAR. La dosis puede reducirse temporal o permanentemente en fracciones de 20 mg.

Omisión de dosis

Si se omite una inyección de Signifor LAR, deberá aplicarse lo antes posible y la siguiente deberá programarse para 4 semanas después a fin de reanudar el esquema normal de administración cada 4 semanas.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh). Para los pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh),

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la dosis inicial recomendada es de 20 mg cada 4 semanas, y la dosis máxima recomendada es de 40 mg cada 4 semanas

Signifor LAR no debe utilizarse en pacientes con disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh).

Pacientes pediátricos

Dada la ausencia de datos clínicos en menores de 18 años con acromegalia, no se recomienda el uso de Signifor LAR en pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

Se tienen escasos datos sobre el uso de Signifor LAR en pacientes mayores de 65 años, pero no hay indicios de que sea necesario ajustar la dosis en tales pacientes

Modo de administración

Signifor LAR solo debe administrarse por inyección intramuscular profunda aplicada por un profesional sanitario capacitado. La suspensión de Signifor LAR debe prepararse siempre justo antes de la administración. La aplicación de las inyecciones intramusculares repetidas debe ir alternándose entre el glúteo derecho y el izquierdo.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones

Metabolismo de la glucosa

Se han observado alteraciones de la glucemia en voluntarios sanos y pacientes tratados con pasireotida. En los ensayos clínicos con pasireotida se ha observado hiperglucemia y, con menor frecuencia, hipoglucemia.

La aparición de la hiperglucemia parece guardar relación con la menor secreción de insulina y de hormonas incretínicas (como el péptido 1 glucagonoide [GLP-1] y el polipéptido insulínico dependiente de glucosa [GIP]). En los pacientes acromegálicos que presentaron hiperglucemia, por lo general la manifestación parecía responder al tratamiento antidiabético. Los casos en que debió reducirse la dosis o suspenderse el tratamiento con

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pasireotida debido a hiperglucemia fueron infrecuentes en los estudios clínicos realizados con este fármaco.

Antes de iniciar un tratamiento con pasireotida debe evaluarse el estado glucémico del paciente (glucosa plasmática en ayunas [GPA] / hemoglobina glucosilada [HbA1c]). La vigilancia de la GPA/HbA1c durante el tratamiento debe hacerse según las directrices establecidas. El paciente deberá vigilar él mismo su glucemia o someterse a determinaciones de la GPA una vez por semana durante los tres primeros meses, y después con la periodicidad que resulte clínicamente apropiada, así como en las cuatro a seis semanas posteriores a cualquier aumento de la dosis. Después de interrumpir definitivamente el tratamiento se deberá monitorizar la glucemia (por ejemplo, la GPA o la HbA1c) según la práctica clínica.

Si aparece hiperglucemia en un paciente tratado con Signifor LAR, se recomienda instaurar un tratamiento antidiabético o ajustar dicho tratamiento según las directrices establecidas para el tratamiento de la hiperglucemia. Si la hiperglucemia no logra controlarse pese a la aplicación de medidas farmacológicas apropiadas, se reducirá la dosis de Signifor LAR o se interrumpirá el tratamiento.

Desde la comercialización de Signifor LAR, se han dado casos de cetoacidosis en pacientes con o sin antecedentes de diabetes tratados con el producto. Algunos de esos casos presentaban factores predisponentes de cetoacidosis, como enfermedad aguda, infección, trastornos pancreáticos (p. ej., neoplasias pancreáticas o cirugía pancreática) y abuso de bebidas alcohólicas. Se debe evaluar la presencia de cetoacidosis en los pacientes con signos y síntomas indicativos de acidosis metabólica severa, con independencia de los antecedentes de diabetes.

En los pacientes con control deficiente de la glucemia (es decir, HbA1c > 8% a pesar del tratamiento antidiabético), se debe intensificar el tratamiento y la vigilancia de la diabetes antes de instaurar el tratamiento con Signifor LAR y durante el mismo.

Eventos cardiovasculares

Se ha descrito casos de bradicardia con el uso de pasireotida. Debe hacerse un seguimiento riguroso de los pacientes que presentan cardiopatías o factores de riesgo de bradicardia, como por ejemplo: antecedentes de bradicardia clínicamente importante, infarto agudo de miocardio, bloqueo auriculoventricular de grado elevado, insuficiencia cardíaca congestiva [clase III o IV de la NYHA], angina inestable, taquicardia ventricular sostenida y fibrilación

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ventricular. Podría ser necesario ajustar la dosis de fármacos como los betabloqueantes, los antagonistas del calcio o las sustancias que regulan el equilibrio electrolítico.

En dos estudios con voluntarios sanos se ha visto que la pasireotida administrada por vía subcutánea prolonga el intervalo QT del electrocardiograma (ECG). En una evaluación adicional exhaustiva del intervalo QT mediante el método electrocardiográfico cuantitativo de los intervalos QT/TQ de cada latido se comprobó que la pasireotida no altera la repolarización cardíaca del mismo modo en que lo hacen los fármacos arritmógenos que prolongan el intervalo QT. En los estudios de fase III realizados con Signifor LAR, todos los eventos relacionados con el QT fueron pasajeros y se resolvieron sin necesidad de intervención terapéutica. En los ensayos de fase III realizados en pacientes con acromegalia no se detectaron diferencias clínicamente destacables en los eventos de prolongación del intervalo QT entre Signifor LAR y los análogos de la somatostatina que se emplearon como tratamiento de comparación.

En ninguno de los ensayos clínicos con pasireotida se observaron episodios de taquicardia helicoidal (torsade de pointes).

La pasireotida debe utilizarse con precaución en pacientes que tengan un riesgo significativo de presentar prolongación del intervalo QT, como son:

- los diagnosticados de síndrome del QT largo congénito;
- los que padezcan cardiopatías no controladas o importantes como, por ejemplo, el infarto reciente de miocardio, la insuficiencia cardíaca congestiva, la angina inestable o la bradicardia clínicamente importante;
- los que tomen antiarrítmicos u otras sustancias conocidas por prolongar el intervalo QT;
- aquellos con hipopotasemia o hipomagnesemia.

Antes de instaurar el tratamiento con Signifor LAR se recomienda realizar un electrocardiograma inicial. A los 21 días del comienzo del tratamiento (y después cuando esté clínicamente indicado) es aconsejable descartar la existencia de efectos sobre el intervalo QT. La hipopotasemia o la hipomagnesemia deben corregirse antes de administrar Signifor LAR y controlarse periódicamente durante el tratamiento.

Pruebas de la función hepática

En los pacientes tratados con pasireotida se observan con frecuencia elevaciones leves y transitorias de las transaminasas. También se han observado unos pocos casos de

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



elevaciones simultáneas de la ALT (alanina-transaminasa) de más del triple del límite superior de la normalidad ($3 \times \text{LSN}$) y de la bilirrubina de más del doble de dicho límite ($2 \times \text{LSN}$).

Se recomienda analizar los parámetros de función hepática antes de instaurar el tratamiento con Signifor LAR, a las dos o tres semanas de su comienzo y después una vez al mes durante tres meses. Posteriormente, dichos parámetros deben analizarse cuando se considere adecuado desde el punto de vista clínico.

En los pacientes en los que aparezcan concentraciones elevadas de transaminasas se deberán hacer análisis frecuentes hasta que los valores regresen a las cifras preterapéuticas. Deberá interrumpirse el tratamiento con Signifor LAR si aparece ictericia u otros signos indicativos de disfunción hepática clínicamente importante; o elevaciones sostenidas de las cifras de AST (aspartato-transaminasa) o de ALT de por lo menos $5 \times \text{LSN}$; o elevaciones de las cifras de ALT o de AST superiores a $3 \times \text{LSN}$ acompañadas de alzas de la bilirrubina superiores a $2 \times \text{LSN}$. Una vez interrumpido el tratamiento con Signifor LAR se mantendrá la vigilancia hasta que se hayan resuelto las alteraciones analíticas. No debe reanudarse el tratamiento si se sospecha que las anomalías en las pruebas de la función hepática se deben a Signifor LAR.

Vesícula biliar y eventos relacionados

La colelitiasis (cálculos biliares) es una reacción adversa conocida al uso prolongado de los análogos de la somatostatina y se ha notificado a menudo en los estudios clínicos con la pasireotida. Desde la comercialización de Signifor LAR, se han dado casos de colangitis en pacientes tratados con este producto, que casi siempre se notificó como una complicación de los cálculos biliares. Por lo tanto, se recomienda realizar una ecografía de la vesícula biliar antes de instaurar el tratamiento con Signifor LAR y cada 6 a 12 meses durante el mismo. En los pacientes que reciben Signifor LAR, la presencia de cálculos biliares es casi siempre asintomática. Los cálculos sintomáticos deben tratarse conforme a la práctica clínica.

Hormonas hipofisarias

La deficiencia de hormonas secretadas por la hipófisis es una complicación frecuente de la cirugía transesfenoidal y aún más frecuente de la radioterapia de la hipófisis, por lo que los pacientes acromegálicos podrían presentar insuficiencia de una o más hormonas hipofisarias. Dado que la actividad farmacológica de la pasireotida es similar a la de la somatostatina, no se puede descartar la posibilidad de que se vean inhibidas hormonas

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hipofisarias distintas de la GH/IGF-1. En consecuencia, cuando proceda clínicamente, deberá analizarse la función hipofisaria (tirotropina/T4 libre, etc.) antes de comenzar el tratamiento con Signifor LAR y de forma periódica durante el mismo.

Hipocortisolismo

En los pacientes tratados con Signifor LAR, el descenso de la secreción de corticotropina puede provocar hipocortisolismo. En estudios clínicos con pasireotida en pacientes con acromegalia se han notificado casos infrecuentes de hipocortisolismo. Por consiguiente, se recomienda vigilar la posible aparición de signos y síntomas que acompañan al hipocortisolismo (tales como debilidad, cansancio, anorexia, náuseas, vómitos, hipotensión arterial, hiponatremia o hipoglucemia) y pedir a los pacientes que estén atentos a ellos. Si se confirma el hipocortisolismo, podría ser necesario administrar un tratamiento sustitutivo transitorio con glucocorticoides exógenos, reducir la dosis de Signifor LAR o interrumpir el tratamiento con este medicamento.

Interacciones farmacológicas

La pasireotida puede reducir la biodisponibilidad relativa de la ciclosporina. La coadministración de Signifor LAR y ciclosporina puede exigir un ajuste de la dosis de la ciclosporina para mantener su concentración terapéutica.

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas, embarazo, lactancia y fecundidad

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas y medidas anticonceptivas

Los estudios en animales indican que la pasireotida perjudica al feto en desarrollo. Se recomienda que las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con pasireotida y también se les debe advertir que el tratamiento con pasireotida puede conducir a una mejora de la fertilidad.

Embarazo

No se han realizado estudios comparativos adecuados en mujeres embarazadas. Los estudios con pasireotida administrada por vía subcutánea a animales han evidenciado efectos tóxicos en la función reproductora. Se desconoce el posible riesgo para el ser humano. Signifor LAR únicamente debe usarse durante el embarazo si el beneficio esperado justifica el riesgo para el feto.

Parto

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se dispone de datos en el ser humano. En los estudios efectuados en ratas tratadas con pasireotida por vía subcutánea no se han detectado efectos sobre el parto.

Lactancia

No se sabe si la pasireotida pasa a la leche materna humana. Los datos obtenidos en ratas tratadas con pasireotida por vía subcutánea revelan que la pasireotida se elimina en la leche. Como no se puede descartar que existan riesgos para el lactante, Signifor LAR no debe usarse en las madres que amamantan.

Fecundidad

Los estudios realizados en ratas tratadas con pasireotida por vía subcutánea han revelado efectos sobre los parámetros de la función reproductora en las hembras. Se desconoce la relevancia clínica de estos efectos en el ser humano.

Los beneficios terapéuticos de reducir los niveles de la GH y normalizar la concentración del IGF-1 en pacientes acromegálicas tratadas con pasireotida pueden conducir a una mejora de la fertilidad.

Sobredosis

En caso de sobredosis se recomienda instaurar un tratamiento sintomático adecuado, según el estado clínico del paciente, hasta la resolución de los síntomas.

Nuevas reacciones adversas

Reacciones adversas

Resumen del perfil toxicológico

La evaluación toxicológica se basó en 491 pacientes con acromegalia que recibieron pasireotida (419 tratados con Signifor LAR y 72 tratados con Signifor subcutáneo) en estudios de fases I, II y III. El perfil toxicológico de Signifor LAR concuerda con el de los análogos de la somatostatina, excepto por el mayor grado y frecuencia de trastornos del metabolismo de la glucosa que se observa con Signifor LAR.

Estudio C2305

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el estudio C2305, 358 pacientes definidos como «pacientes sin tratamiento farmacológico anterior» (es decir, que no habían recibido tratamiento farmacológico y habían sido operados sin éxito o no eran candidatos a la cirugía) fueron asignados aleatoriamente al grupo de Signifor LAR (dosis inicial de 40 mg con posibilidad de aumento a 60 mg) o de Sandostatin LAR (dosis inicial de 20 mg con posibilidad de aumento a 30 mg) en régimen de doble enmascaramiento. Las características demográficas iniciales eran parejas entre los grupos de tratamiento. La media de la edad era de 45,4 años, con porcentajes iguales de hombres y mujeres, y un 60,3% de los pacientes eran de raza blanca. La media de la duración de la exposición a Signifor LAR en las fases principal y de ampliación fue de 75 semanas ($N = 178$).

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas en las fases principal y de ampliación en los grupos de Signifor LAR y Sandostatin LAR fueron diarrea (33,1% y 40,6%), coleditis (30,9% y 36,7%), hiperglucemia (28,1% y 7,2%) y diabetes *mellitus* (19,7% y 3,9%). Las reacciones adversas de grado 3 o 4 según los Criterios comunes de toxicidad (CTC) notificadas en más del 2% de los pacientes de los grupos tratados con Signifor LAR o con Sandostatin LAR fueron: diabetes *mellitus* (4,5% y 0%), diarrea (0,6% y 2,8%) e hiperglucemia (2,2% y 0,6%).

Las reacciones adversas notificadas en los pacientes que pasaron al otro grupo de tratamiento en el estudio de fase III fueron similares a las notificadas en las fases principal y de ampliación.

Estudio C2402

En el estudio C2402, 198 pacientes en los que no se había logrado el control bioquímico ($GH \leq 2,5 \mu\text{g/l}$ e IGF-1 normalizado) con la administración de análogos de la somatostatina de primera generación (definidos como «pacientes con control insuficiente») fueron aleatorizados para recibir 40 mg de Signifor LAR, 60 mg de Signifor LAR (ambos en régimen de doble enmascaramiento) o el tratamiento activo de comparación (continuar con su anterior tratamiento: Sandostatin LAR o lanreotida ATG sin enmascaramiento). Las características demográficas iniciales eran parejas entre los tres grupos de tratamiento. La media de la edad era de 45 años, los porcentajes de hombres y mujeres fueron aproximadamente iguales y la mayoría de los pacientes en todos los grupos eran de raza blanca. La duración media de la exposición en la fase principal del estudio C2402 fue de 24 semanas en todos los grupos.

Las reacciones adversas más frecuentes que se observaron con Signifor LAR 40 mg, 60 mg y el tratamiento activo de comparación en la fase principal de 24 semanas del estudio C2402

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



fueron: hiperglucemia (33,3%, 29,0% y 6,1%), diabetes *mellitus* (19,0%, 25,8% y 4,5%) y diarrea (11,1%, 19,4% y 1,5%). Las reacciones adversas de grado 3 o 4 según los CTC notificadas en más del 2% de los pacientes tratados con Signifor LAR 40 mg, 60 mg o el tratamiento activo de comparación fueron: hiperglucemia (11,1%, 8,1% y 0%), diabetes *mellitus* (0%, 3,2% y 0%) y dolor abdominal (1,6%, 0% y 0%).

Resumen tabulado de las reacciones adversas procedentes de ensayos clínicos

En la Tabla 1 se presentan las reacciones adversas notificadas en los pacientes que recibieron tratamiento durante al menos 26 meses en las fases principal y de ampliación del estudio de fase III C2305 y durante 24 semanas en la fase principal del estudio de fase III C2402, que el investigador consideró presuntamente relacionadas con el fármaco del estudio y cuya frecuencia fue superior al 5% en cualquiera de los grupos de tratamiento con Signifor de los dos estudios, así como otras reacciones adversas dignas de mención que se presentaron con una frecuencia no superior al 5% en los dos estudios de fase III. Se incluyeron los pacientes que abandonaron el tratamiento antes de finalizar el estudio.

Las reacciones adversas se enumeran ordenadas por clase principal de órgano, aparato o sistema del MedDRA y, dentro de cada clase, por orden decreciente de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definieron como sigue: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$) e infrecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$).

Tabla 1 Reacciones adversas en los estudios de acromegalia de fase III

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	C2305, fase principal y de ampliación (exposición media: 75 semanas) Pacientes sin tratamiento farmacológico anterior	C2402, fase principal (exposición media: 24 semanas) Pacientes con control insuficiente	Categoría de frecuencia	
	Signifor LAR 40 mg ¹ n (%) N = 178	Signifor LAR 40 mg n (%) N = 63	Signifor LAR 60 mg n (%) N = 62	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia	4 (2,2)	2 (3,2)	0 (0,0)	Frecuente
Trastornos endocrinos				
Insuficiencia suprarrenal ²	2 (1,1)	1 (1,6)	0 (0,0)	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Hiper glucemia	50 (28,1)	21 (33,3)	18 (29,0)	Muy frecuente
Diabetes mellitus	35 (19,7)	12 (19,0)	16 (25,8)	Muy frecuente
Diabetes mellitus tipo 2	11 (6,2)	0 (0,0)	2 (3,2)	Frecuente
Alteración de la tolerancia a la glucosa	3 (1,7)	1 (1,6)	3 (4,8)	Frecuente
Apetito disminuido	6 (3,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso				
Mareo	12 (6,7)	4 (6,3)	1 (1,6)	Frecuente
Cefalea	9 (5,1)	1 (1,6)	1 (1,6)	Frecuente
Trastornos cardíacos				
Bradicardia sinusal ³	16 (9,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	Frecuente
Prolongación del intervalo QT	4 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	Frecuente
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	59 (33,1)	7 (11,1)	12 (19,4)	Muy frecuente
Dolor abdominal	23 (12,9)	4 (6,3)	3 (4,8)	Muy frecuente
Distensión abdominal	17 (9,6)	1 (1,6)	0 (0,0)	Frecuente
Náuseas	15 (8,4)	1 (1,6)	2 (3,2)	Frecuente

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vómitos	7 (3,9)	1 (1,6)	0 (0,0)	Frecuente
Trastornos hepatobiliares ⁴				
Colelitiasis	55 (30,9)	6 (9,5)	7 (11,3)	Muy frecuente
Colecistitis ⁵	5 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Alopecia	28 (15,7)	1 (1,6)	4 (6,5)	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración				
Reacción en la zona de inyección	14 (7,9)	0 (0,0)	1 (1,6)	Frecuente
Fatiga (cansancio)	8 (4,5)	1 (1,6)	2 (3,2)	Frecuente
Exploraciones complementarias				
Creatina-fosfoquinasa elevada en sangre	17 (9,6)	0 (0,0)	1 (1,6)	Frecuente
Glucosa elevada en sangre	15 (8,4)	3 (4,8)	4 (6,5)	Frecuente
Transaminasas elevadas ⁶	11 (6,2)	0 (0,0)	1 (1,6)	Frecuente
Alanina-aminotransferasa elevada	10 (5,6)	0 (0,0)	1 (1,6)	Frecuente
Aspartato-aminotransferasa elevada	7 (3,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	Frecuente
γ-glutamilttransferasa elevada	0	0 (0,0)	1 (1,6)	Frecuente
Hemoglobina glucosilada elevada	10 (5,6)	0 (0,0)	2 (3,2)	Frecuente
Lipasa elevada	8 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	Frecuente
Amilasa elevada en sangre	2 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	Frecuente

¹ Se permitió un aumento de la dosis hasta 60 mg de Signifor LAR tras los primeros tres o seis meses de tratamiento (al alcanzarse el estado de equilibrio) si los parámetros bioquímicos evidenciaban una GH media $\geq 2,5 \mu\text{g/l}$ o un IGF-1 > LSN (relacionada con la edad y el sexo).

² «Insuficiencia suprarrenal» también incluye «hipocortisolismo».

³ «Bradicardia sinusal» también incluye «bradicardia».

⁴ «Colestasis» se notificó en la enfermedad de Cushing, aunque no se notificó en estos estudios clínicos de acromegalia.

⁵ «Colecistitis» también incluye «colecistitis aguda».

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



⁶ «Transaminasas elevadas» incluye: «alanina-aminotransferasa elevada», «aspartato-aminotransferasa elevada», « γ -glutamilttransferasa elevada» y «transaminasas elevadas». «Tiempo prolongado de protrombina» se notificó en los ensayos clínicos de la enfermedad de Cushing, y en los estudios clínicos de acromegalia no se notificó ningún evento que los investigadores considerasen que pudiera guardar relación con el medicamento.

Reacciones adversas notificadas desde la comercialización del producto (de frecuencia desconocida)

La siguiente reacción adversa se ha notificado desde la comercialización de Signifor LAR. Dado que esta reacción se comunicó de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia y, por ello, se considera desconocida.

Tabla 2 Reacción adversa notificada desde la comercialización del producto (de frecuencia desconocida)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Cetoacidosis diabética

Descripción de reacciones adversas de interés

En los siguientes apartados se describen reacciones adversas de interés observadas con Signifor LAR en las diversas indicaciones.

Trastornos del metabolismo de la glucosa

En los pacientes tratados con Signifor LAR se recomienda vigilar las cifras de glucemia.

La alteración analítica de grado 3 o 4 según los CTC que se notificó con mayor frecuencia en el estudio de fase III C2305 fue la glucosa plasmática en ayunas (GPA) elevada.

En las fases principal y de ampliación de dicho estudio se notificaron casos de GPA elevada de grado 3 o 4 según los CTC en el 9,6% y el 0,6% de los pacientes tratados con Signifor LAR y con Sandostatín LAR, respectivamente, y de grado 4 en el 0,6% o en ninguno de tales pacientes respectivos. En el estudio C2305, el aumento medio absoluto en la GPA y la HbA_{1c} fue similar en todos los pacientes tratados con Signifor LAR, con independencia

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de sus valores iniciales. Las concentraciones medias de GPA y HbA_{1c} alcanzaron su máximo a lo largo de los tres primeros meses de tratamiento con Signifor LAR.

En las fases principal y de ampliación del estudio C2305 abandonaron el estudio debido a reacciones adversas de diabetes *mellitus* 3 (1,7%) y 2 pacientes (1,1%) de los grupos tratados con Signifor LAR y con Sandostatin LAR, respectivamente, mientras que las reacciones adversas de hiperglucemia provocaron el abandono de 2 (1,1%) y 0 pacientes de esos grupos respectivos. Las elevaciones de la GPA y de la HbA_{1c} que se observan con Signifor LAR revierten al interrumpirlo, como lo demuestra la rápida disminución de las concentraciones de GPA y HbA_{1c} observada en los pacientes tratados con Signifor LAR que pasaron a recibir Sandostatin LAR en la fase de ampliación del estudio C2305. Los valores de GPA y HbA_{1c} se estabilizaron en cifras semejantes a las observadas en los pacientes tratados con Sandostatin LAR en la fase principal del estudio.

En el estudio C2402 se notificaron casos de GPA elevada de grado 3 según los CTC en el 14,3% y el 17,7% de los pacientes de los grupos tratados con 40 y 60 mg de Signifor LAR, respectivamente, y en ninguno de los pacientes del grupo tratado con el tratamiento activo de comparación. Seis pacientes (4,8%) de los grupos de Signifor LAR solamente (2 pacientes [3,2%] tratados con 40 mg y 4 [6,5%], con 60 mg) debieron abandonar el estudio debido a reacciones adversas relacionadas con la hiperglucemia.

Trastornos gastrointestinales

Se han notificado trastornos gastrointestinales frecuentes en pacientes tratados con Signifor LAR. Por lo general se trataba de eventos leves, que no requirieron intervención y mejoraron al proseguir el tratamiento. Los trastornos gastrointestinales fueron menos frecuentes en los pacientes con control insuficiente que en los que no habían recibido tratamiento farmacológico anterior.

Reacciones en la zona de inyección

En los estudios de fase III, la mayoría de los eventos adversos relacionados con reacciones en la zona de inyección (por ejemplo, dolor o malestar en la zona de inyección) fueron de grado 1 o 2. Su máxima incidencia se observó durante los 3 primeros meses de tratamiento. Los eventos fueron semejantes en los pacientes tratados con Signifor LAR y en los tratados con Sandostatin LAR.

Prolongación del intervalo QT

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el estudio C2305, el porcentaje de pacientes que presentaron valores nuevos destacables del intervalo QT/QTc fue semejante en los dos grupos (Signifor LAR y Sandostatin LAR) hasta el momento del cruce de grupos, y hubo pocos valores atípicos destacables. Ninguno de los pacientes presentó un valor QTcF mayor de 500 ms. Se notificó un QTcF mayor de 480 ms en 3 pacientes tratados con Signifor LAR y en 2 pacientes tratados con Sandostatin LAR, y en dichos grupos hubo 2 y 1 casos, respectivamente, de prolongación del QTcF en más de 60 ms con respecto al valor inicial. En el estudio C2402, el único valor atípico destacable fue un QTcF mayor de 480 ms aparecido en un paciente del grupo tratado con 40 mg de Signifor LAR.

Enzimas hepáticas

Se han notificado elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas con el uso de análogos de la somatostatina y dichas elevaciones también se observaron en sujetos sanos y en pacientes tratados con pasireotida en los estudios clínicos. Las elevaciones fueron por lo general asintomáticas y leves y revirtieron al proseguir el tratamiento. Con la formulación subcutánea se han observado unos cuantos casos de elevaciones simultáneas de más de $3 \times \text{LSN}$ de la ALT y más de $2 \times \text{LSN}$ de la bilirrubina, pero no en los pacientes acromegálicos tratados con Signifor LAR. Todos los casos de elevaciones simultáneas se detectaron en los diez primeros días del tratamiento. Una vez interrumpido este, los afectados se recuperaron sin secuelas clínicas y los valores de las pruebas de la función hepática regresaron a las cifras iniciales.

Antes del tratamiento con Signifor LAR y durante el mismo se recomienda realizar análisis de las enzimas hepáticas según proceda desde el punto de vista clínico.

Enzimas pancreáticas

En pacientes tratados con pasireotida en los ensayos clínicos se han observado elevaciones asintomáticas de la lipasa y la amilasa, que por lo general fueron leves y revirtieron al proseguir el tratamiento. Dada la asociación que existe entre la colelitiasis y la pancreatitis aguda, cabe la posibilidad de que se produzca pancreatitis con el uso de análogos de la somatostatina.

Nuevas interacciones

Interacciones

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





La pasireotida se une moderadamente a las proteínas y es muy estable desde el punto de vista metabólico. Todo indica que es un sustrato, y no un inductor, del transportador de salida gpP (glucoproteína P). Con las concentraciones que se logran con las dosis terapéuticas, no cabe esperar que la pasireotida sea:

- sustrato, inhibidor o inductor del CYP450 (citocromo P450);
- sustrato del transportador de salida BCRP (proteína de resistencia farmacológica en el cáncer de mama), ni de los transportadores de entrada OCT1 (transportador de cationes orgánicos 1) y OATP 1B1, OATP 1B3 u OATP 2B1 (polipéptidos transportadores de aniones orgánicos);
- inhibidor de la UGT1A1 (uridina-difosfato-glucuronosiltransferasa 1A1), ni de los transportadores de entrada OAT1, OAT3, OATP 1B1, OATP 1B3, OCT1 u OCT2, ni de los transportadores de salida gpP, BCRP, MRP2 (proteína de multirresistencia 2) o BSEP (bomba de expulsión de sales biliares).

Todos estos datos, obtenidos in vitro, permiten concluir que es poco probable que la pasireotida presente in vivo interacciones con tratamientos concomitantes en términos de transporte, metabolismo o unión a las proteínas.

En un estudio de interacciones farmacológicas en el que se coadministró verapamilo a voluntarios sanos se evaluó la influencia de un inhibidor de la gpP en la farmacocinética de la pasireotida administrada en forma de Signifor subcutáneo, y tanto el porcentaje como la magnitud de la disponibilidad de la pasireotida permanecieron invariables.

Debe tenerse precaución al administrar Signifor LAR con antiarrítmicos u otros medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT.

Interacciones previstas que afectan otros medicamentos

Ciertos datos publicados indican que los análogos de la somatostatina podrían, a través de la inhibición de la secreción de la hormona de crecimiento (somatotropina), disminuir indirectamente la depuración metabólica de los compuestos metabolizados por las enzimas del CYP450. Con los datos disponibles no puede descartarse que la pasireotida vaya a tener ese efecto indirecto. Debe tenerse precaución al coadministrar la pasireotida con fármacos que tengan un margen terapéutico pequeño y sean metabolizados principalmente por la isoenzima CYP3A4 (por ejemplo, la quinidina y la terfenadina).

En los perros, la pasireotida reduce la absorción intestinal de la ciclosporina y disminuye así la concentración sanguínea de esta. Se desconoce si dicha interacción se da en el ser

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



humano. Por consiguiente, al coadministrar pasireotida y ciclosporina podría ser necesario ajustar la dosis de ciclosporina.

Los escasos datos obtenidos con otros análogos de la somatostatina indican que su administración con bromocriptina puede aumentar la disponibilidad de esta. Con los datos disponibles no puede descartarse que la pasireotida vaya a tener ese efecto.

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**
- **Inserto versión NPI 2019-PSB/GLC-1088-s del 13 de enero de 2020**
- **Información para prescribir versión NPI 2019-PSB/GLC-1088-s del 13 de enero de 2020**
- **Declaración sucinta versión NSS 2019-PSB/GLC-1088-s del 13 de enero de 2020**

Nueva dosificación

Posología y administración

Posología

Población destinataria general

La dosis inicial recomendada de Signifor LAR es de 40 mg administrados por inyección intramuscular profunda cada cuatro semanas (cada 28 días).

La dosis puede incrementarse hasta un máximo de 60 mg en los pacientes cuyas concentraciones de somatotropina (GH) y de somatomedina C (factor de crecimiento insulinoide de tipo 1, IGF-1) no estén perfectamente controladas al cabo de 3 meses de tratamiento con Signifor LAR con la dosis de 40 mg.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para tratar las sospechas de reacción adversa y los efectos terapéuticos excesivos ($\text{IGF-1} < \text{límite inferior de la normalidad}$) podría ser necesario reducir la dosis de Signifor LAR. La dosis puede reducirse temporal o permanentemente en fracciones de 20 mg.

Omisión de dosis

Si se omite una inyección de Signifor LAR, deberá aplicarse lo antes posible y la siguiente deberá programarse para 4 semanas después a fin de reanudar el esquema normal de administración cada 4 semanas.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh). Para los pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh), la dosis inicial recomendada es de 20 mg cada 4 semanas, y la dosis máxima recomendada es de 40 mg cada 4 semanas

Signifor LAR no debe utilizarse en pacientes con disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh).

Pacientes pediátricos

Dada la ausencia de datos clínicos en menores de 18 años con acromegalia, no se recomienda el uso de Signifor LAR en pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

Se tienen escasos datos sobre el uso de Signifor LAR en pacientes mayores de 65 años, pero no hay indicios de que sea necesario ajustar la dosis en tales pacientes

Modo de administración

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Signifor LAR solo debe administrarse por inyección intramuscular profunda aplicada por un profesional sanitario capacitado. La suspensión de Signifor LAR debe prepararse siempre justo antes de la administración. La aplicación de las inyecciones intramusculares repetidas debe ir alternándose entre el glúteo derecho y el izquierdo.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones

Metabolismo de la glucosa

Se han observado alteraciones de la glucemia en voluntarios sanos y pacientes tratados con pasireotida. En los ensayos clínicos con pasireotida se ha observado hiperglucemia y, con menor frecuencia, hipoglucemia.

La aparición de la hiperglucemia parece guardar relación con la menor secreción de insulina y de hormonas incretínicas (como el péptido 1 glucagonoide [GLP-1] y el polipéptido insulínico dependiente de glucosa [GIP]). En los pacientes acromegálicos que presentaron hiperglucemia, por lo general la manifestación parecía responder al tratamiento antidiabético. Los casos en que debió reducirse la dosis o suspenderse el tratamiento con pasireotida debido a hiperglucemia fueron infrecuentes en los estudios clínicos realizados con este fármaco.

Antes de iniciar un tratamiento con pasireotida debe evaluarse el estado glucémico del paciente (glucosa plasmática en ayunas [GPA] / hemoglobina glucosilada [HbA1c]). La vigilancia de la GPA/HbA1c durante el tratamiento debe hacerse según las directrices establecidas. El paciente deberá vigilar él mismo su glucemia o someterse a determinaciones de la GPA una vez por semana durante los tres primeros meses, y después con la periodicidad que resulte clínicamente apropiada, así como en las cuatro a seis semanas posteriores a cualquier aumento de la dosis. Después de interrumpir definitivamente el tratamiento se deberá monitorizar la glucemia (por ejemplo, la GPA o la HbA1c) según la práctica clínica.

Si aparece hiperglucemia en un paciente tratado con Signifor LAR, se recomienda instaurar un tratamiento antidiabético o ajustar dicho tratamiento según las directrices establecidas para el tratamiento de la hiperglucemia. Si la hiperglucemia no logra controlarse pese a la aplicación de medidas farmacológicas apropiadas, se reducirá la dosis de Signifor LAR o se interrumpirá el tratamiento.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Desde la comercialización de Signifor LAR, se han dado casos de cetoacidosis en pacientes con o sin antecedentes de diabetes tratados con el producto. Algunos de esos casos presentaban factores predisponentes de cetoacidosis, como enfermedad aguda, infección, trastornos pancreáticos (p. ej., neoplasias pancreáticas o cirugía pancreática) y abuso de bebidas alcohólicas. Se debe evaluar la presencia de cetoacidosis en los pacientes con signos y síntomas indicativos de acidosis metabólica severa, con independencia de los antecedentes de diabetes.

En los pacientes con control deficiente de la glucemia (es decir, HbA1c > 8% a pesar del tratamiento antidiabético), se debe intensificar el tratamiento y la vigilancia de la diabetes antes de instaurar el tratamiento con Signifor LAR y durante el mismo.

Eventos cardiovasculares

Se ha descrito casos de bradicardia con el uso de pasireotida. Debe hacerse un seguimiento riguroso de los pacientes que presentan cardiopatías o factores de riesgo de bradicardia, cómo por ejemplo: antecedentes de bradicardia clínicamente importante, infarto agudo de miocardio, bloqueo auriculoventricular de grado elevado, insuficiencia cardíaca congestiva [clase III o IV de la NYHA], angina inestable, taquicardia ventricular sostenida y fibrilación ventricular. Podría ser necesario ajustar la dosis de fármacos como los betabloqueantes, los antagonistas del calcio o las sustancias que regulan el equilibrio electrolítico.

En dos estudios con voluntarios sanos se ha visto que la pasireotida administrada por vía subcutánea prolonga el intervalo QT del electrocardiograma (ECG). En una evaluación adicional exhaustiva del intervalo QT mediante el método electrocardiográfico cuantitativo de los intervalos QT/TQ de cada latido se comprobó que la pasireotida no altera la repolarización cardíaca del mismo modo en que lo hacen los fármacos arritmógenos que prolongan el intervalo QT. En los estudios de fase III realizados con Signifor LAR, todos los eventos relacionados con el QT fueron pasajeros y se resolvieron sin necesidad de intervención terapéutica. En los ensayos de fase III realizados en pacientes con acromegalia no se detectaron diferencias clínicamente destacables en los eventos de prolongación del intervalo QT entre Signifor LAR y los análogos de la somatostatina que se emplearon como tratamiento de comparación.

En ninguno de los ensayos clínicos con pasireotida se observaron episodios de taquicardia helicoidal (torsade de pointes).

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La pasireotida debe utilizarse con precaución en pacientes que tengan un riesgo significativo de presentar prolongación del intervalo QT, como son:

- los diagnosticados de síndrome del QT largo congénito;
- los que padezcan cardiopatías no controladas o importantes como, por ejemplo, el infarto reciente de miocardio, la insuficiencia cardíaca congestiva, la angina inestable o la bradicardia clínicamente importante;
- los que tomen antiarrítmicos u otras sustancias conocidas por prolongar el intervalo QT;
- aquellos con hipopotasemia o hipomagnesemia.

Antes de instaurar el tratamiento con Signifor LAR se recomienda realizar un electrocardiograma inicial. A los 21 días del comienzo del tratamiento (y después cuando esté clínicamente indicado) es aconsejable descartar la existencia de efectos sobre el intervalo QT. La hipopotasemia o la hipomagnesemia deben corregirse antes de administrar Signifor LAR y controlarse periódicamente durante el tratamiento.

Pruebas de la función hepática

En los pacientes tratados con pasireotida se observan con frecuencia elevaciones leves y transitorias de las transaminasas. También se han observado unos pocos casos de elevaciones simultáneas de la ALT (alanina-transaminasa) de más del triple del límite superior de la normalidad ($3 \times \text{LSN}$) y de la bilirrubina de más del doble de dicho límite ($2 \times \text{LSN}$).

Se recomienda analizar los parámetros de función hepática antes de instaurar el tratamiento con Signifor LAR, a las dos o tres semanas de su comienzo y después una vez al mes durante tres meses. Posteriormente, dichos parámetros deben analizarse cuando se considere adecuado desde el punto de vista clínico.

En los pacientes en los que aparezcan concentraciones elevadas de transaminasas se deberán hacer análisis frecuentes hasta que los valores regresen a las cifras preterapéuticas. Deberá interrumpirse el tratamiento con Signifor LAR si aparece ictericia u otros signos indicativos de disfunción hepática clínicamente importante; o elevaciones sostenidas de las cifras de AST (aspartato-transaminasa) o de ALT de por lo menos $5 \times \text{LSN}$; o elevaciones de las cifras de ALT o de AST superiores a $3 \times \text{LSN}$ acompañadas de alzas de la bilirrubina superiores a $2 \times \text{LSN}$. Una vez interrumpido el tratamiento con Signifor LAR se mantendrá la vigilancia hasta que se hayan resuelto las alteraciones analíticas. No debe reanudarse el tratamiento si se

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sospecha que las anomalías en las pruebas de la función hepática se deben a Signifor LAR.

Vesícula biliar y eventos relacionados

La colelitiasis (cálculos biliares) es una reacción adversa conocida al uso prolongado de los análogos de la somatostatina y se ha notificado a menudo en los estudios clínicos con la pasireotida. Desde la comercialización de Signifor LAR, se han dado casos de colangitis en pacientes tratados con este producto, que casi siempre se notificó como una complicación de los cálculos biliares. Por lo tanto, se recomienda realizar una ecografía de la vesícula biliar antes de instaurar el tratamiento con Signifor LAR y cada 6 a 12 meses durante el mismo. En los pacientes que reciben Signifor LAR, la presencia de cálculos biliares es casi siempre asintomática. Los cálculos sintomáticos deben tratarse conforme a la práctica clínica.

Hormonas hipofisarias

La deficiencia de hormonas secretadas por la hipófisis es una complicación frecuente de la cirugía transesfenoidal y aún más frecuente de la radioterapia de la hipófisis, por lo que los pacientes acromegálicos podrían presentar insuficiencia de una o más hormonas hipofisarias. Dado que la actividad farmacológica de la pasireotida es similar a la de la somatostatina, no se puede descartar la posibilidad de que se vean inhibidas hormonas hipofisarias distintas de la GH/IGF-1. En consecuencia, cuando proceda clínicamente, deberá analizarse la función hipofisaria (tirotropina/T4 libre, etc.) antes de comenzar el tratamiento con Signifor LAR y de forma periódica durante el mismo.

Hipocortisolismo

En los pacientes tratados con Signifor LAR, el descenso de la secreción de corticotropina puede provocar hipocortisolismo. En estudios clínicos con pasireotida en pacientes con acromegalia se han notificado casos infrecuentes de hipocortisolismo. Por consiguiente, se recomienda vigilar la posible aparición de signos y síntomas que acompañan al hipocortisolismo (tales como debilidad, cansancio, anorexia, náuseas, vómitos, hipotensión arterial, hiponatremia o hipoglucemia) y pedir a los pacientes que estén atentos a ellos. Si se confirma el hipocortisolismo, podría ser necesario administrar un tratamiento sustitutivo transitorio con glucocorticoides exógenos, reducir la dosis de Signifor LAR o interrumpir el tratamiento con este medicamento.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones farmacológicas

La pasireotida puede reducir la biodisponibilidad relativa de la ciclosporina. La coadministración de Signifor LAR y ciclosporina puede exigir un ajuste de la dosis de la ciclosporina para mantener su concentración terapéutica.

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas, embarazo, lactancia y fecundidad

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas y medidas anticonceptivas

Los estudios en animales indican que la pasireotida perjudica al feto en desarrollo. Se recomienda que las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con pasireotida y también se les debe advertir que el tratamiento con pasireotida puede conducir a una mejora de la fertilidad.

Embarazo

No se han realizado estudios comparativos adecuados en mujeres embarazadas. Los estudios con pasireotida administrada por vía subcutánea a animales han evidenciado efectos tóxicos en la función reproductora. Se desconoce el posible riesgo para el ser humano. Signifor LAR únicamente debe usarse durante el embarazo si el beneficio esperado justifica el riesgo para el feto.

Parto

No se dispone de datos en el ser humano. En los estudios efectuados en ratas tratadas con pasireotida por vía subcutánea no se han detectado efectos sobre el parto.

Lactancia

No se sabe si la pasireotida pasa a la leche materna humana. Los datos obtenidos en ratas tratadas con pasireotida por vía subcutánea revelan que la pasireotida se elimina en la leche. Como no se puede descartar que existan riesgos para el lactante, Signifor LAR no debe usarse en las madres que amamantan.

Fecundidad

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los estudios realizados en ratas tratadas con pasireotida por vía subcutánea han revelado efectos sobre los parámetros de la función reproductora en las hembras. Se desconoce la relevancia clínica de estos efectos en el ser humano.

Los beneficios terapéuticos de reducir los niveles de la GH y normalizar la concentración del IGF-1 en pacientes acromegálicas tratadas con pasireotida pueden conducir a una mejora de la fertilidad.

Sobredosis

En caso de sobredosis se recomienda instaurar un tratamiento sintomático adecuado, según el estado clínico del paciente, hasta la resolución de los síntomas.

Nuevas reacciones adversas

Reacciones adversas

Resumen del perfil toxicológico

La evaluación toxicológica se basó en 491 pacientes con acromegalia que recibieron pasireotida (419 tratados con Signifor LAR y 72 tratados con Signifor subcutáneo) en estudios de fases I, II y III. El perfil toxicológico de Signifor LAR concuerda con el de los análogos de la somatostatina, excepto por el mayor grado y frecuencia de trastornos del metabolismo de la glucosa que se observa con Signifor LAR.

Estudio C2305

En el estudio C2305, 358 pacientes definidos como «pacientes sin tratamiento farmacológico anterior» (es decir, que no habían recibido tratamiento farmacológico y habían sido operados sin éxito o no eran candidatos a la cirugía) fueron asignados aleatoriamente al grupo de Signifor LAR (dosis inicial de 40 mg con posibilidad de aumento a 60 mg) o de Sandostatin LAR (dosis inicial de 20 mg con posibilidad de aumento a 30 mg) en régimen de doble enmascaramiento. Las características demográficas iniciales eran parejas entre los grupos de tratamiento. La media de la edad era de 45,4 años, con porcentajes iguales de hombres y mujeres, y un 60,3% de los pacientes eran de raza blanca. La media de la duración de la exposición a Signifor LAR en las fases principal y de ampliación fue de 75 semanas ($N = 178$).

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas en las fases principal y de ampliación en los grupos de Signifor LAR y Sandostatin LAR fueron diarrea (33,1% y

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



40,6%), coleditiasis (30,9% y 36,7%), hiperglucemia (28,1% y 7,2%) y diabetes *mellitus* (19,7% y 3,9%). Las reacciones adversas de grado 3 o 4 según los Criterios comunes de toxicidad (CTC) notificadas en más del 2% de los pacientes de los grupos tratados con Signifor LAR o con Sandostatin LAR fueron: diabetes *mellitus* (4,5% y 0%), diarrea (0,6% y 2,8%) e hiperglucemia (2,2% y 0,6%).

Las reacciones adversas notificadas en los pacientes que pasaron al otro grupo de tratamiento en el estudio de fase III fueron similares a las notificadas en las fases principal y de ampliación.

Estudio C2402

En el estudio C2402, 198 pacientes en los que no se había logrado el control bioquímico ($\text{GH} \leq 2,5 \mu\text{g/l}$ e IGF-1 normalizado) con la administración de análogos de la somatostatina de primera generación (definidos como «pacientes con control insuficiente») fueron aleatorizados para recibir 40 mg de Signifor LAR, 60 mg de Signifor LAR (ambos en régimen de doble enmascaramiento) o el tratamiento activo de comparación (continuar con su anterior tratamiento: Sandostatin LAR o lanreotida ATG sin enmascaramiento). Las características demográficas iniciales eran parejas entre los tres grupos de tratamiento. La media de la edad era de 45 años, los porcentajes de hombres y mujeres fueron aproximadamente iguales y la mayoría de los pacientes en todos los grupos eran de raza blanca. La duración media de la exposición en la fase principal del estudio C2402 fue de 24 semanas en todos los grupos.

Las reacciones adversas más frecuentes que se observaron con Signifor LAR 40 mg, 60 mg y el tratamiento activo de comparación en la fase principal de 24 semanas del estudio C2402 fueron: hiperglucemia (33,3%, 29,0% y 6,1%), diabetes *mellitus* (19,0%, 25,8% y 4,5%) y diarrea (11,1%, 19,4% y 1,5%). Las reacciones adversas de grado 3 o 4 según los CTC notificadas en más del 2% de los pacientes tratados con Signifor LAR 40 mg, 60 mg o el tratamiento activo de comparación fueron: hiperglucemia (11,1%, 8,1% y 0%), diabetes *mellitus* (0%, 3,2% y 0%) y dolor abdominal (1,6%, 0% y 0%).

Resumen tabulado de las reacciones adversas procedentes de ensayos clínicos

En la Tabla 1 se presentan las reacciones adversas notificadas en los pacientes que recibieron tratamiento durante al menos 26 meses en las fases principal y de

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ampliación del estudio de fase III C2305 y durante 24 semanas en la fase principal del estudio de fase III C2402, que el investigador consideró presuntamente relacionadas con el fármaco del estudio y cuya frecuencia fue superior al 5% en cualquiera de los grupos de tratamiento con Signifor de los dos estudios, así como otras reacciones adversas dignas de mención que se presentaron con una frecuencia no superior al 5% en los dos estudios de fase III. Se incluyeron los pacientes que abandonaron el tratamiento antes de finalizar el estudio.

Las reacciones adversas se enumeran ordenadas por clase principal de órgano, aparato o sistema del MedDRA y, dentro de cada clase, por orden decreciente de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definieron como sigue: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$) e infrecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$).

Tabla 2 Reacciones adversas en los estudios de acromegalia de fase III

Reacciones adversas	C2305, fase principal y de ampliación (exposición media: 75 semanas) Pacientes sin tratamiento farmacológico anterior	C2402, fase principal (exposición media: 24 semanas) Pacientes con control insuficiente	Categoría de frecuencia	
	Signifor LAR 40 mg ¹ n (%) N = 178	Signifor LAR 40 mg n (%) N = 63	Signifor LAR 60 mg n (%) N = 62	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia	4 (2,2)	2 (3,2)	0 (0,0)	Frecuente
Trastornos endocrinos				
Insuficiencia suprarrenal ²	2 (1,1)	1 (1,6)	0 (0,0)	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Hiperglucemia	50 (28,1)	21 (33,3)	18 (29,0)	Muy frecuente
Diabetes mellitus	35 (19,7)	12 (19,0)	16 (25,8)	Muy frecuente
Diabetes mellitus tipo 2	11 (6,2)	0 (0,0)	2 (3,2)	Frecuente

Acta No. 15 de 2020 SEM

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



Alteración de la tolerancia a la glucosa	3 (1,7)	1 (1,6)	3 (4,8)	Frecuente
Apetito disminuido	6 (3,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso				
Mareo	12 (6,7)	4 (6,3)	1 (1,6)	Frecuente
Cefalea	9 (5,1)	1 (1,6)	1 (1,6)	Frecuente
Trastornos cardíacos				
Bradicardia sinusal³	16 (9,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	Frecuente
Prolongación del intervalo QT	4 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	Frecuente
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	59 (33,1)	7 (11,1)	12 (19,4)	Muy frecuente
Dolor abdominal	23 (12,9)	4 (6,3)	3 (4,8)	Muy frecuente
Distensión abdominal	17 (9,6)	1 (1,6)	0 (0,0)	Frecuente
Náuseas	15 (8,4)	1 (1,6)	2 (3,2)	Frecuente
Vómitos	7 (3,9)	1 (1,6)	0 (0,0)	Frecuente
Trastornos hepatobiliares⁴				
Colelitiasis	55 (30,9)	6 (9,5)	7 (11,3)	Muy frecuente
Colecistitis⁵	5 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Alopecia	28 (15,7)	1 (1,6)	4 (6,5)	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración				
Reacción en la zona de inyección	14 (7,9)	0 (0,0)	1 (1,6)	Frecuente
Fatiga (cansancio)	8 (4,5)	1 (1,6)	2 (3,2)	Frecuente
Exploraciones complementarias				
Creatina-fosfoquinasa elevada en sangre	17 (9,6)	0 (0,0)	1 (1,6)	Frecuente
Glucosa elevada en sangre	15 (8,4)	3 (4,8)	4 (6,5)	Frecuente
Transaminasas elevadas⁶	11 (6,2)	0 (0,0)	1 (1,6)	Frecuente

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Alanina-aminotransferasa elevada	10 (5,6)	0 (0,0)	1 (1,6)	Frecuente
Aspartato-aminotransferasa elevada	7 (3,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	Frecuente
γ-glutamilttransferasa elevada	0	0 (0,0)	1 (1,6)	Frecuente
Hemoglobina glucosilada elevada	10 (5,6)	0 (0,0)	2 (3,2)	Frecuente
Lipasa elevada	8 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	Frecuente
Amilasa elevada en sangre	2 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	Frecuente

¹ Se permitió un aumento de la dosis hasta 60 mg de Signifor LAR tras los primeros tres o seis meses de tratamiento (al alcanzarse el estado de equilibrio) si los parámetros bioquímicos evidenciaban una GH media $\geq 2,5 \mu\text{g/l}$ o un IGF-1 > LSN (relacionada con la edad y el sexo).

² «Insuficiencia suprarrenal» también incluye «hipocortisolismo».

³ «Bradicardia sinusal» también incluye «bradicardia».

⁴ «Colestasis» se notificó en la enfermedad de Cushing, aunque no se notificó en estos estudios clínicos de acromegalia.

⁵ «Colecistitis» también incluye «colecistitis aguda».

⁶ «Transaminasas elevadas» incluye: «alanina-aminotransferasa elevada», «aspartato-aminotransferasa elevada», «γ-glutamilttransferasa elevada» y «transaminasas elevadas». «Tiempo prolongado de protrombina» se notificó en los ensayos clínicos de la enfermedad de Cushing, y en los estudios clínicos de acromegalia no se notificó ningún evento que los investigadores considerasen que pudiera guardar relación con el medicamento.

Reacciones adversas notificadas desde la comercialización del producto (de frecuencia desconocida)

La siguiente reacción adversa se ha notificado desde la comercialización de Signifor LAR. Dado que esta reacción se comunicó de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia y, por ello, se considera desconocida.

Tabla 2 Reacción adversa notificada desde la comercialización del producto (de frecuencia desconocida)

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Cetoacidosis diabética

Descripción de reacciones adversas de interés

En los siguientes apartados se describen reacciones adversas de interés observadas con Signifor LAR en las diversas indicaciones.

Trastornos del metabolismo de la glucosa

En los pacientes tratados con Signifor LAR se recomienda vigilar las cifras de glucemia.

La alteración analítica de grado 3 o 4 según los CTC que se notificó con mayor frecuencia en el estudio de fase III C2305 fue la glucosa plasmática en ayunas (GPA) elevada.

En las fases principal y de ampliación de dicho estudio se notificaron casos de GPA elevada de grado 3 o 4 según los CTC en el 9,6% y el 0,6% de los pacientes tratados con Signifor LAR y con Sandostatin LAR, respectivamente, y de grado 4 en el 0,6% o en ninguno de tales pacientes respectivos. En el estudio C2305, el aumento medio absoluto en la GPA y la HbA_{1c} fue similar en todos los pacientes tratados con Signifor LAR, con independencia de sus valores iniciales. Las concentraciones medias de GPA y HbA_{1c} alcanzaron su máximo a lo largo de los tres primeros meses de tratamiento con Signifor LAR.

En las fases principal y de ampliación del estudio C2305 abandonaron el estudio debido a reacciones adversas de diabetes *mellitus* 3 (1,7%) y 2 pacientes (1,1%) de los grupos tratados con Signifor LAR y con Sandostatin LAR, respectivamente, mientras que las reacciones adversas de hiperglucemia provocaron el abandono de 2 (1,1%) y 0 pacientes de esos grupos respectivos. Las elevaciones de la GPA y de la HbA_{1c} que se observan con Signifor LAR revierten al interrumpirlo, como lo demuestra la rápida disminución de las concentraciones de GPA y HbA_{1c} observada en los pacientes tratados con Signifor LAR que pasaron a recibir Sandostatin LAR en la fase de ampliación del estudio C2305. Los valores de GPA y HbA_{1c} se estabilizaron en cifras semejantes a las observadas en los pacientes tratados con Sandostatin LAR en la fase principal del estudio.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el estudio C2402 se notificaron casos de GPA elevada de grado 3 según los CTC en el 14,3% y el 17,7% de los pacientes de los grupos tratados con 40 y 60 mg de Signifor LAR, respectivamente, y en ninguno de los pacientes del grupo tratado con el tratamiento activo de comparación. Seis pacientes (4,8%) de los grupos de Signifor LAR solamente (2 pacientes [3,2%] tratados con 40 mg y 4 [6,5%], con 60 mg) debieron abandonar el estudio debido a reacciones adversas relacionadas con la hiperglucemia.

Trastornos gastrointestinales

Se han notificado trastornos gastrointestinales frecuentes en pacientes tratados con Signifor LAR. Por lo general se trataba de eventos leves, que no requirieron intervención y mejoraron al proseguir el tratamiento. Los trastornos gastrointestinales fueron menos frecuentes en los pacientes con control insuficiente que en los que no habían recibido tratamiento farmacológico anterior.

Reacciones en la zona de inyección

En los estudios de fase III, la mayoría de los eventos adversos relacionados con reacciones en la zona de inyección (por ejemplo, dolor o malestar en la zona de inyección) fueron de grado 1 o 2. Su máxima incidencia se observó durante los 3 primeros meses de tratamiento. Los eventos fueron semejantes en los pacientes tratados con Signifor LAR y en los tratados con Sandostatin LAR.

Prolongación del intervalo QT

En el estudio C2305, el porcentaje de pacientes que presentaron valores nuevos destacables del intervalo QT/QTc fue semejante en los dos grupos (Signifor LAR y Sandostatin LAR) hasta el momento del cruce de grupos, y hubo pocos valores atípicos destacables. Ninguno de los pacientes presentó un valor QTcF mayor de 500 ms. Se notificó un QTcF mayor de 480 ms en 3 pacientes tratados con Signifor LAR y en 2 pacientes tratados con Sandostatin LAR, y en dichos grupos hubo 2 y 1 casos, respectivamente, de prolongación del QTcF en más de 60 ms con respecto al valor inicial. En el estudio C2402, el único valor atípico destacable fue un QTcF mayor de 480 ms aparecido en un paciente del grupo tratado con 40 mg de Signifor LAR.

Enzimas hepáticas

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas con el uso de análogos de la somatostatina y dichas elevaciones también se observaron en sujetos sanos y en pacientes tratados con pasireotida en los estudios clínicos. Las elevaciones fueron por lo general asintomáticas y leves y revirtieron al proseguir el tratamiento. Con la formulación subcutánea se han observado unos cuantos casos de elevaciones simultáneas de más de $3 \times \text{LSN}$ de la ALT y más de $2 \times \text{LSN}$ de la bilirrubina, pero no en los pacientes acromegálicos tratados con Signifor LAR. Todos los casos de elevaciones simultáneas se detectaron en los diez primeros días del tratamiento. Una vez interrumpido este, los afectados se recuperaron sin secuelas clínicas y los valores de las pruebas de la función hepática regresaron a las cifras iniciales.

Antes del tratamiento con Signifor LAR y durante el mismo se recomienda realizar análisis de las enzimas hepáticas según proceda desde el punto de vista clínico.

Enzimas pancreáticas

En pacientes tratados con pasireotida en los ensayos clínicos se han observado elevaciones asintomáticas de la lipasa y la amilasa, que por lo general fueron leves y revirtieron al proseguir el tratamiento. Dada la asociación que existe entre la colestasis y la pancreatitis aguda, cabe la posibilidad de que se produzca pancreatitis con el uso de análogos de la somatostatina.

Nuevas interacciones

Interacciones

La pasireotida se une moderadamente a las proteínas y es muy estable desde el punto de vista metabólico. Todo indica que es un sustrato, y no un inductor, del transportador de salida gpP (glucoproteína P). Con las concentraciones que se logran con las dosis terapéuticas, no cabe esperar que la pasireotida sea:

- sustrato, inhibidor o inductor del CYP450 (citocromo P450);
- sustrato del transportador de salida BCRP (proteína de resistencia farmacológica en el cáncer de mama), ni de los transportadores de entrada OCT1 (transportador de cationes orgánicos 1) y OATP 1B1, OATP 1B3 u OATP 2B1 (polipéptidos transportadores de aniones orgánicos);
- inhibidor de la UGT1A1 (uridina-difosfato-glucuronosiltransferasa 1A1), ni de los transportadores de entrada OAT1, OAT3, OATP 1B1, OATP 1B3, OCT1 u

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



OCT2, ni de los transportadores de salida gpP, BCRP, MRP2 (proteína de multirresistencia 2) o BSEP (bomba de expulsión de sales biliares).

Todos estos datos, obtenidos in vitro, permiten concluir que es poco probable que la pasireotida presente in vivo interacciones con tratamientos concomitantes en términos de transporte, metabolismo o unión a las proteínas.

En un estudio de interacciones farmacológicas en el que se coadministró verapamilo a voluntarios sanos se evaluó la influencia de un inhibidor de la gpP en la farmacocinética de la pasireotida administrada en forma de Signifor subcutáneo, y tanto el porcentaje como la magnitud de la disponibilidad de la pasireotida permanecieron invariables.

Debe tenerse precaución al administrar Signifor LAR con antiarrítmicos u otros medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT.

Interacciones previstas que afectan otros medicamentos

Ciertos datos publicados indican que los análogos de la somatostatina podrían, a través de la inhibición de la secreción de la hormona de crecimiento (somatotropina), disminuir indirectamente la depuración metabólica de los compuestos metabolizados por las enzimas del CYP450. Con los datos disponibles no puede descartarse que la pasireotida vaya a tener ese efecto indirecto. Debe tenerse precaución al coadministrar la pasireotida con fármacos que tengan un margen terapéutico pequeño y sean metabolizados principalmente por la isoenzima CYP3A4 (por ejemplo, la quinidina y la terfenadina).

En los perros, la pasireotida reduce la absorción intestinal de la ciclosporina y disminuye así la concentración sanguínea de esta. Se desconoce si dicha interacción se da en el ser humano. Por consiguiente, al coadministrar pasireotida y ciclosporina podría ser necesario ajustar la dosis de ciclosporina.

Los escasos datos obtenidos con otros análogos de la somatostatina indican que su administración con bromocriptina puede aumentar la disponibilidad de esta. Con los datos disponibles no puede descartarse que la pasireotida vaya a tener ese efecto.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

3.1.9.15. TOPAMAC® 25 mg TABLETAS
TOPAMAC® 50 mg TABLETAS
TOPAMAC® 100 mg TABLETAS
TOPAMAC® SPRINKLE 15 mg

Expediente : 225390 / 25392 / 213766 / 19926868
Radicado : 20201052612 / 20201052613 / 20201052619 / 20201052622
Fecha : 05/03/2020
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 25 mg de Topiramato
- Cada tableta recubierta contiene 50 mg de Topiramato
- Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Topiramato
- Cada cápsula contiene 15 mg de Topiramato

Forma farmacéutica:

- Tableta cubierta con película
- Tableta cubierta con película
- Tableta cubierta con película
- Cápsula dura

Indicaciones:

Indicado como monoterapia en la terapia para adultos y niños (2 años en adelante) con crisis epilépticas parciales o en crisis tónico-clónicas generalizadas. También se recomienda en adultos y niños como tratamiento adyuvante en crisis asociada con el síndrome lennox gastaut. Profilaxis en el dolor de migraña

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes, embarazo, lactancia, daño renal. debe ser retirado gradualmente para minimizar el potencial incremento de la frecuencia de los ataques. Algunos pacientes con predisposición a la nefrolitiasis pueden incrementar el

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





riesgo de la formación de cálculos renales, por lo que se recomienda adecuada hidratación para reducir este riesgo.

Nuevas advertencias y precauciones:

Advertencias y precauciones

Se debe interrogar a los pacientes sobre trastornos del estado de ánimo, antes de comenzar tratamiento con el medicamento topiramato.

La eficacia del topiramato como manejo de los trastornos del estado de ánimo no se ha demostrado.

Deterioro cognitivo

Si bien es de etiología multifactorial, en caso de presentarse se debe evaluar riesgo beneficio y en ciertos casos considerar la reducción o suspensión del tratamiento.

Retirada de topamac®

En pacientes con o sin antecedente de convulsiones o epilepsia, los fármacos antiepilépticos (faes), incluyendo topamac®, deben ser retirados gradualmente para minimizar el potencial de las convulsiones o aumentar la frecuencia de las convulsiones. En estudios clínicos, las dosificaciones diarias se redujeron en intervalos semanales de 50 a 100 mg en adultos con epilepsia y de 25 a 50 mg en adultos recibiendo topamac® a dosis hasta de 100 mg/día para la profilaxis de la migraña. En estudios clínicos en niños, topamac® fue gradualmente retirado en un periodo de 2 a 8 semanas. Se recomienda monitoreo adecuado, en situaciones donde el rápido retiro de topamac® es médicamente requerido.

Insuficiencia renal

La principal vía de eliminación del topiramato no modificado y sus metabolitos es a través del riñón. La eliminación renal depende de la función renal y es independiente de la edad. Los pacientes con insuficiencia moderada o severa pueden tomar 10 a 15 días para alcanzar las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario comparados con 4 a 8 días en los pacientes con función renal normal.

Al igual que en todos los pacientes, el esquema de titulación debe guiarse por la respuesta clínica (es decir, control de las convulsiones, evitar los efectos secundarios) con el conocimiento de que los sujetos con insuficiencia renal conocida pueden requerir un tiempo más largo para alcanzar el estado estacionario en cada dosis.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hidratación

Oligohidrosis (disminución de la sudoración) y anhidrosis se han reportado en asociación con el uso de topiramato. La disminución de la sudoración y la hipertermia (aumento de la temperatura corporal) puede ocurrir especialmente en niños pequeños expuestos a altas temperaturas ambientales.

La hidratación adecuada cuando se está usando topiramato es muy importante. La hidratación puede reducir el riesgo de nefrolitiasis. La hidratación apropiada antes y durante las actividades como ejercicio o exposición a temperaturas cálidas puede reducir el riesgo de eventos adversos relacionados con el calor.

Trastornos del estado de ánimo/depresión

Se ha observado un aumento de la incidencia de trastornos del estado de ánimo y depresión durante el tratamiento con topiramato.

Suicidio/ideación suicida

Los faes, incluyendo topamac®, aumentan el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en pacientes que toman estos fármacos para alguna indicación. Un meta-análisis de los estudios aleatorizados controlados con placebo de los faes ha mostrado un aumento del riesgo del comportamiento e ideación suicida (0.43% con los faes frente al 0.24% con el placebo). Se desconoce el mecanismo de este riesgo.

En estudios clínicos doble ciego, ocurrieron eventos relacionados con el suicidio (ideación suicida, intentos de suicidio y suicidio) a una frecuencia del 0.5% en los pacientes tratados con topiramato (46 de los 8652 pacientes tratados) en comparación con el 0.2% tratados con el placebo (8 de los 4045 pacientes). Se reportó un suicidio consumado en un estudio doble ciego de trastorno bipolar en un paciente con topiramato.

Por lo tanto, se deben monitorear los signos de comportamiento y ideación suicida en los pacientes y se debe considerar el tratamiento apropiado. Se debe aconsejar a los pacientes (y, cuando corresponda, a los cuidadores de los pacientes) buscar consejo médico inmediato si surgen signos de comportamiento o ideación suicida.

Nefrolitiasis

Algunos pacientes, especialmente aquellos con una predisposición a la nefrolitiasis, pueden estar en mayor riesgo de la formación de cálculos renales y de los signos y síntomas asociados como cólico renal, dolor renal o dolor en el costado.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los factores de riesgo de nefrolitiasis incluyen formación previa de cálculos, antecedente familiar de nefrolitiasis e hipercalciuria. Ninguno de estos factores de riesgo puede predecir de forma confiable la formación de cálculos durante el tratamiento con topiramato. Además, los pacientes que toman otra medicación asociada con nefrolitiasis pueden estar en mayor riesgo.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática, se debe administrar topiramato con precaución ya que la depuración de topiramato puede estar disminuida.

Miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado

Se ha reportado un síndrome consistente en miopía aguda asociada con glaucoma secundario de ángulo cerrado en pacientes que reciben topamac®. Los síntomas incluyen una disminución de la agudeza visual de aparición súbita y/o dolor ocular. Los hallazgos oftalmológicos incluyen miopía, estrechamiento de la cámara anterior, hiperemia ocular (enrojecimiento) y aumento de la presión intraocular. Puede estar o no presente la midriasis. Este síndrome puede estar asociado con derrame supraciliar produciendo desplazamiento anterior del cristalino y el iris, con glaucoma secundario de ángulo cerrado. Los síntomas típicamente ocurren dentro del primer mes de inicio de la terapia con topamac®. En contraste con el glaucoma primario de ángulo cerrado, el cual es raro antes de los 40 años de edad, el glaucoma secundario de ángulo cerrado asociado con topiramato se ha reportado en pacientes pediátricos, así como en adultos.

El tratamiento incluye la discontinuación de topamac®, lo más rápido posible a juicio del médico tratante, y medidas apropiadas para reducir la presión intraocular. Estas medidas generalmente producen una disminución de la presión intraocular.

La elevación de la presión intraocular de cualquier etiología, si se deja sin tratar, puede ocasionar graves secuelas incluyendo pérdida permanente de la visión.

Defectos del campo visual

Se han reportado defectos del campo visual de pacientes que reciben topiramato, independientemente del aumento de la presión intraocular. En estudios clínicos, la mayoría de estos eventos fue reversible después de la discontinuación de topiramato. Si ocurren problemas visuales en cualquier momento durante el tratamiento con topiramato, se debe considerar la discontinuación del fármaco.

Acidosis metabólica

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La acidosis metabólica, hiperclorémica, sin hiato aniónico (es decir, disminución del bicarbonato sérico por debajo del rango normal de referencia en ausencia de alcalosis respiratoria) está asociado con el tratamiento con topiramato. Esta disminución del bicarbonato sérico se debe al efecto inhibitorio del topiramato sobre la anhidrasa carbónica renal. Generalmente, la disminución del bicarbonato ocurre al inicio del tratamiento, aunque puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Estas disminuciones son usualmente leves a moderadas (disminución promedio de 4 mmol/l con dosis de 100 mg/día o superiores en adultos y de aproximadamente 6 mg/kg/día en pacientes pediátricos). Raramente, los pacientes han experimentado disminuciones hasta valores por debajo de 10 mmol/l. Las condiciones o terapias que predisponen a la acidosis (como enfermedad renal, trastornos respiratorios severos, estado epiléptico, diarrea, cirugía, dieta cetogénica o ciertos fármacos) pueden sumarse a los efectos reductores del bicarbonato del topiramato.

La acidosis metabólica crónica, no tratada, puede incrementar el riesgo de nefrolitiasis o nefrocalcinosis.

La acidosis metabólica crónica en pacientes pediátricos puede reducir el índice de crecimiento. El efecto del topiramato sobre el crecimiento y las secuelas óseas relacionadas no se han investigado sistemáticamente en poblaciones pediátricas o de adultos.

Dependiendo de las condiciones subyacentes, se recomienda evaluación apropiada incluyendo los niveles séricos de bicarbonato con la terapia con topiramato. Si se desarrolla y persiste la acidosis metabólica, se debe considerar la reducción de la dosis o la discontinuación de topiramato (disminuyendo la dosis gradualmente).

Hiperamonemia y encefalopatía

Se han reportado casos de hiperamonemia con o sin encefalopatía con el tratamiento con topiramato (ver sección reacciones adversas). El riesgo de hiperamonemia con topiramato parece estar relacionado con la dosis. Se ha reportado hiperamonemia más frecuentemente cuando topiramato es usado concomitantemente y ácido valproico.

Los síntomas clínicos de encefalopatía hiperamonémica a menudo incluyen alteraciones agudas en el nivel de conciencia y/o función cognitiva con letargo. En la mayoría de los casos, la encefalopatía hiperamonémica disminuyó con la discontinuación del tratamiento. En pacientes que desarrollan letargo inexplicable o cambios en el estado mental asociados a la monoterapia con topiramato o como tratamiento adjunto, se recomienda considerar encefalopatía hiperamonémica y medir los niveles de amoníaco.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Mujeres en edad reproductiva

Topamac® puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada. Existe un riesgo incrementado de trabajo de parto pretérmino y parto prematuro asociado con el uso de faes incluyendo topiramato.

Complemento nutricional

Se puede considerar un suplemento alimenticio o el aumento de la ingesta de alimentos si el paciente está perdiendo peso mientras está tomando 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 precauciones o advertencias
- Inserto versión 22 de Octubre 2019
- Información para prescribir versión 22 de Octubre 2019

Nueva dosificación

Posología y Administración

No es necesario monitorear las concentraciones plasmáticas de topiramato para optimizar la terapia con TOPAMAC®. En raras ocasiones, la adición de TOPAMAC® a fenitoína puede requerir un ajuste de la dosis de fenitoína para alcanzar resultados clínicos óptimos. La adición o el retiro de fenitoína y carbamazepina a la terapia adjunta con TOPAMAC® puede requerir ajustar la dosis de TOPAMAC®.

Posología

Se recomienda que la terapia se inicie con una dosis baja seguida de la titulación hasta una dosis efectiva.

Epilepsia - Tratamiento adjunto

- Adultos

La terapia debe comenzar con 25 a 50 mg por la noche durante una semana. Se ha reportado del uso de dosis iniciales más bajas, pero no se han estudiado sistemáticamente. Posteriormente, a intervalos semanales o quincenales, la dosis debe incrementarse en 25

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



a 50 [hasta 100] mg/día y debe tomarse en dos dosis divididas. La titulación de la dosis debe estar guiada por la respuesta clínica. Algunos pacientes pueden alcanzar la eficacia con la dosificación de una vez al día.

En estudios clínicos como terapia adjunta, 200 mg fue eficaz y fue la dosis más baja estudiada. Por lo tanto, se considera como la dosis mínima efectiva. La dosis usual diaria es 200 a 400 mg en dos dosis divididas. Pacientes individuales han recibido dosis tan altas como 1600 mg/día.

Estas recomendaciones de la dosificación aplican a todos los adultos, incluyendo ancianos, en ausencia de enfermedad renal subyacente (ver sección Advertencias y Precauciones – Insuficiencia Renal).

- Niños de 2 años de edad y mayores

La dosis diaria total recomendada de TOPAMAC® como terapia adjunta es aproximadamente 5 a 9 mg/kg/día en dos dosis divididas. La titulación debe comenzar en 25 mg (o menos, basado en un intervalo de 1 a 3 mg/kg/día) por la noche durante la primera semana. Luego, la dosis debe incrementarse a intervalos de 1 o 2 semanas en incrementos de 1 a 3 mg/kg/día (administrados en dos dosis divididas), para alcanzar la respuesta clínica óptima. La titulación de la dosis debe ser guiada por la respuesta clínica.

Se han estudiado dosis diarias hasta de 30 mg/kg/día y generalmente fueron bien toleradas.

Epilepsia - Monoterapia

Cuando los fármacos antiepilépticos (FAEs) concomitantes son retirados para alcanzar la monoterapia con topiramato, se debe considerar los efectos que esto puede tener en el control de las convulsiones. A menos que por preocupaciones de seguridad se requiera una retirada brusca del FAE concomitante, se recomienda una discontinuación gradual a razón de aproximadamente un tercio de la dosis del FAE concomitante cada 2 semanas (ver sección Advertencias y Precauciones – Retirada de TOPAMAC®).

Cuando se retiran los fármacos inductores de enzimas, los niveles de topiramato se incrementarán. Se puede requerir una disminución de la dosificación de TOPAMAC® si está clínicamente indicado.

- Adultos

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La titulación debe comenzar en 25 mg por la noche durante 1 semana. Luego la dosificación se puede incrementar a intervalos de 1 o 2 semanas en incrementos de 25 o 50 mg/día, administrados en dos dosis divididas. Si el paciente no es capaz de tolerar el régimen de titulación, se pueden usar incrementos más pequeños o intervalos más largos entre los incrementos. La dosis y la tasa de titulación deben guiarse por la respuesta clínica.

La dosis objetivo inicial recomendada para la monoterapia con topiramato en adultos es 100 mg/día y la dosis diaria máxima recomendada es 500 mg. Algunos pacientes con formas refractarias de epilepsia han tolerado la monoterapia con topiramato en dosis de 1000 mg/día. Estas recomendaciones de la dosificación se aplican a todos los adultos incluyendo los ancianos en ausencia de enfermedad renal subyacente.

- Niños mayores de 6 años de edad

El tratamiento de los niños de mayores de 6 años de edad debe comenzar en 0.5 a 1 mg/kg por la noche durante la primera semana. Luego la dosificación se debe incrementar a intervalos de 1 o 2 semanas en incrementos de 0.5 a 1 mg/kg/día, administrada en dos dosis divididas. Si el niño no es capaz de tolerar el régimen de titulación, se pueden usar incrementos más pequeños o intervalos más largos entre los incrementos de dosis. La dosis y la tasa de titulación de la dosis deben guiarse por la respuesta clínica.

El rango de la dosis objetivo inicial recomendado para la monoterapia con topiramato en niños de dos años de edad y mayores es de 100 a 400 mg/día. Los niños con convulsiones de comienzo parcial diagnosticados recientemente han recibido dosis de hasta 500 mg/día.

Migraña

- Adultos

La dosis total diaria recomendada de topiramato para la profilaxis en el dolor de migraña es de 100 mg/día administrada en dos dosis divididas. La titulación debe comenzar en 25 mg por la noche durante 1 semana. Luego la dosificación se debe incrementar en incrementos de 25 mg/día a intervalos de 1 semana. Si el paciente no es capaz de tolerar el régimen de titulación, se pueden usar intervalos más largos entre los ajustes de la dosis.

Algunos pacientes pueden experimentar un beneficio con una dosis total diaria de 50 mg/día. Los pacientes han recibido una dosis total diaria de hasta 200 mg/día. La dosis y la tasa de titulación deben guiarse por la respuesta clínica.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Población pediátrica

TOPAMAC® (topiramato) no se recomienda para el tratamiento o la prevención de la migraña en niños menores de 12 años debido a la ausencia de datos de seguridad y eficacia.

Poblaciones Especiales

Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal moderada y severa (CLCR <70 mL/min) pueden requerir una reducción de la dosis. Se recomienda la mitad de la dosis usual de inicio y de mantenimiento.

Debido a que TOPAMAC® se remueve del plasma mediante hemodiálisis, se debe administrar una dosis complementaria de TOPAMAC® igual a aproximadamente la mitad de la dosis diaria los días de hemodiálisis. La dosis complementaria se debe administrar en dosis divididas al inicio y al terminar el procedimiento de hemodiálisis. La dosis complementaria puede diferir en base a las características del equipo de diálisis que se está utilizando.

Insuficiencia hepática

Topiramato se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

Administración

TOPAMAC® está disponible en tabletas y en una formulación de cápsulas duras, para administración oral. Se recomienda no fraccionar las tabletas de TOPAMAC®. La formulación en cápsula dura se suministra para aquellos pacientes que no pueden ingerir las tabletas, por ejemplo, pacientes pediátricos y ancianos.

TOPAMAC® cápsula dura se puede ingerir completa o puede ser administrada abriendo con cuidado la cápsula y espolvoreando el contenido completo en una pequeña cantidad (cucharadita) de comida blanda. Esta mezcla fármaco/alimento se debe tomar de inmediato y no debe masticarse. La mezcla no se debe almacenar para uso futuro.

TOPAMAC® se puede tomar con o sin los alimentos.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones

Se debe interrogar a los pacientes sobre trastornos del estado de ánimo, antes de comenzar tratamiento con el medicamento topiramato.

La eficacia del topiramato como manejo de los trastornos del estado de ánimo no se ha demostrado.

Deterioro cognitivo

Si bien es de etiología multifactorial, en caso de presentarse se debe evaluar riesgo beneficio y en ciertos casos considerar la reducción o suspensión del tratamiento.

Retirada de TOPAMAC®

En pacientes con o sin antecedente de convulsiones o epilepsia, los fármacos antiepilépticos (FAEs), incluyendo TOPAMAC®, deben ser retirados gradualmente para minimizar el potencial de las convulsiones o aumentar la frecuencia de las convulsiones. En estudios clínicos, las dosificaciones diarias se redujeron en intervalos semanales de 50 a 100 mg en adultos con epilepsia y de 25 a 50 mg en adultos recibiendo TOPAMAC® a dosis hasta de 100 mg/día para la profilaxis de la migraña. En estudios clínicos en niños, TOPAMAC® fue gradualmente retirado en un periodo de 2 a 8 semanas. Se recomienda monitoreo adecuado, en situaciones donde el rápido retiro de TOPAMAC® es médicamente requerido.

Insuficiencia renal

La principal vía de eliminación del topiramato no modificado y sus metabolitos es a través del riñón. La eliminación renal depende de la función renal y es independiente de la edad. Los pacientes con insuficiencia moderada o severa pueden tomar 10 a 15 días para alcanzar las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario comparados con 4 a 8 días en los pacientes con función renal normal.

Al igual que en todos los pacientes, el esquema de titulación debe guiarse por la respuesta clínica (es decir, control de las convulsiones, evitar los efectos secundarios) con el conocimiento de que los sujetos con insuficiencia renal conocida pueden requerir un tiempo más largo para alcanzar el estado estacionario en cada dosis.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hidratación

Oligohidrosis (disminución de la sudoración) y anhidrosis se han reportado en asociación con el uso de topiramato. La disminución de la sudoración y la hipertermia (aumento de la temperatura corporal) puede ocurrir especialmente en niños pequeños expuestos a altas temperaturas ambientales.

La hidratación adecuada cuando se está usando topiramato es muy importante. La hidratación puede reducir el riesgo de nefrolitiasis. La hidratación apropiada antes y durante las actividades como ejercicio o exposición a temperaturas cálidas puede reducir el riesgo de eventos adversos relacionados con el calor.

Trastornos del estado de ánimo/depresión

Se ha observado un aumento de la incidencia de trastornos del estado de ánimo y depresión durante el tratamiento con topiramato.

Suicidio/Ideación suicida

Los FAEs, incluyendo TOPAMAC, aumentan el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en pacientes que toman estos fármacos para alguna indicación. Un meta-análisis de los estudios aleatorizados controlados con placebo de los FAEs ha mostrado un aumento del riesgo del comportamiento e ideación suicida (0.43% con los FAEs frente al 0.24% con el placebo). Se desconoce el mecanismo de este riesgo.

En estudios clínicos doble ciego, ocurrieron eventos relacionados con el suicidio (ideación suicida, intentos de suicidio y suicidio) a una frecuencia del 0.5% en los pacientes tratados con topiramato (46 de los 8652 pacientes tratados) en comparación con el 0.2% tratados con el placebo (8 de los 4045 pacientes). Se reportó un suicidio consumado en un estudio doble ciego de trastorno bipolar en un paciente con topiramato.

Por lo tanto, se deben monitorear los signos de comportamiento y ideación suicida en los pacientes y se debe considerar el tratamiento apropiado. Se debe aconsejar a los pacientes (y, cuando corresponda, a los cuidadores de los pacientes) buscar consejo médico inmediato si surgen signos de comportamiento o ideación suicida.

Reacciones cutáneas graves

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han reportado reacciones cutáneas graves [Síndrome de Stevens Johnson (SJS, por sus siglas en inglés) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN, por sus siglas en inglés)] en pacientes que recibieron TOPAMAC. La mayoría de los casos se ha presentado en pacientes que estaban tomando simultáneamente otros medicamentos con una asociación conocida con SJS y TEN. También se han registrado casos severos en pacientes que recibieron monoterapia. Se recomienda que los pacientes sean informados sobre los signos de reacciones cutáneas graves. Si se sospecha de SJS o TEN, debe discontinuarse el uso de TOPAMAC.

Nefrolitiasis

Algunos pacientes, especialmente aquellos con una predisposición a la nefrolitiasis, pueden estar en mayor riesgo de la formación de cálculos renales y de los signos y síntomas asociados como cólico renal, dolor renal o dolor en el costado.

Los factores de riesgo de nefrolitiasis incluyen formación previa de cálculos, antecedente familiar de nefrolitiasis e hipercalciuria. Ninguno de estos factores de riesgo puede predecir de forma confiable la formación de cálculos durante el tratamiento con topiramato. Además, los pacientes que toman otra medicación asociada con nefrolitiasis pueden estar en mayor riesgo.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática, se debe administrar topiramato con precaución ya que la depuración de topiramato puede estar disminuida.

Miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado

Se ha reportado un síndrome consistente en miopía aguda asociada con glaucoma secundario de ángulo cerrado en pacientes que reciben TOPAMAC®. Los síntomas incluyen una disminución de la agudeza visual de aparición súbita y/o dolor ocular. Los hallazgos oftalmológicos incluyen miopía, estrechamiento de la cámara anterior, hiperemia ocular (enrojecimiento) y aumento de la presión intraocular. Puede estar o no presente la midriasis. Este síndrome puede estar asociado con derrame supraciliar produciendo desplazamiento anterior del cristalino y el iris, con glaucoma secundario de ángulo cerrado. Los síntomas típicamente ocurren dentro del primer mes de inicio de la terapia con TOPAMAC®. En contraste con el glaucoma primario de ángulo cerrado, el cual es raro antes de los 40 años de edad, el glaucoma secundario de ángulo cerrado asociado con topiramato se ha reportado en pacientes pediátricos, así como en adultos. El tratamiento

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



incluye la discontinuación de TOPAMAC®, lo más rápido posible a juicio del médico tratante, y medidas apropiadas para reducir la presión intraocular. Estas medidas generalmente producen una disminución de la presión intraocular.

La elevación de la presión intraocular de cualquier etiología, si se deja sin tratar, puede ocasionar graves secuelas incluyendo pérdida permanente de la visión.

Defectos del campo visual

Se han reportado defectos del campo visual de pacientes que reciben topiramato, independientemente del aumento de la presión intraocular. En estudios clínicos, la mayoría de estos eventos fue reversible después de la discontinuación de topiramato. Si ocurren problemas visuales en cualquier momento durante el tratamiento con topiramato, se debe considerar la discontinuación del fármaco.

Acidosis metabólica

La acidosis metabólica, hiperclorémica, sin hiato aniónico (es decir, disminución del bicarbonato sérico por debajo del rango normal de referencia en ausencia de alcalosis respiratoria) está asociado con el tratamiento con topiramato. Esta disminución del bicarbonato sérico se debe al efecto inhibitorio del topiramato sobre la anhidrasa carbónica renal. Generalmente, la disminución del bicarbonato ocurre al inicio del tratamiento, aunque puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Estas disminuciones son usualmente leves a moderadas (disminución promedio de 4 mmol/L con dosis de 100 mg/día o superiores en adultos y de aproximadamente 6 mg/kg/día en pacientes pediátricos). Raramente, los pacientes han experimentado disminuciones hasta valores por debajo de 10 mmol/L. Las condiciones o terapias que predisponen a la acidosis (como enfermedad renal, trastornos respiratorios severos, estado epiléptico, diarrea, cirugía, dieta cetogénica o ciertos fármacos) pueden sumarse a los efectos reductores del bicarbonato del topiramato.

La acidosis metabólica crónica, no tratada, puede incrementar el riesgo de nefrolitiasis o nefrocalcinosis.

La acidosis metabólica crónica en pacientes pediátricos puede reducir el índice de crecimiento. El efecto del topiramato sobre el crecimiento y las secuelas óseas relacionadas no se han investigado sistemáticamente en poblaciones pediátricas o de adultos.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dependiendo de las condiciones subyacentes, se recomienda evaluación apropiada incluyendo los niveles séricos de bicarbonato con la terapia con topiramato. Si se desarrolla y persiste la acidosis metabólica, se debe considerar la reducción de la dosis o la discontinuación de topiramato (disminuyendo la dosis gradualmente).

Hiperamonemia y encefalopatía

Se han reportado casos de hiperamonemia con o sin encefalopatía con el tratamiento con topiramato. El riesgo de hiperamonemia con topiramato parece estar relacionado con la dosis. Se ha reportado hiperamonemia más frecuentemente cuando topiramato es usado concomitantemente y ácido valproico.

Los síntomas clínicos de encefalopatía hiperamonémica a menudo incluyen alteraciones agudas en el nivel de conciencia y/o función cognitiva con letargo. En la mayoría de los casos, la encefalopatía hiperamonémica disminuyó con la discontinuación del tratamiento. En pacientes que desarrollan letargo inexplicable o cambios en el estado mental asociados a la monoterapia con topiramato o como tratamiento adjunto, se recomienda considerar encefalopatía hiperamonémica y medir los niveles de amoníaco.

Mujeres en edad reproductiva

TOPAMAC® puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada. Existe un riesgo incrementado de trabajo de parto pretérmino y parto prematuro asociado con el uso de FAEs incluyendo topiramato.

Complemento nutricional

Se puede considerar un suplemento alimenticio o el aumento de la ingesta de alimentos si el paciente está perdiendo peso mientras está tomando este medicamento.

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**
- **Inserto versión 22 de octubre 2019**
- **Información para prescribir versión 22 de octubre 2019**

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nueva dosificación

Posología y Administración

No es necesario monitorear las concentraciones plasmáticas de topiramato para optimizar la terapia con TOPAMAC®. En raras ocasiones, la adición de TOPAMAC® a fenitoína puede requerir un ajuste de la dosis de fenitoína para alcanzar resultados clínicos óptimos. La adición o el retiro de fenitoína y carbamazepina a la terapia adjunta con TOPAMAC® puede requerir ajustar la dosis de TOPAMAC®.

Posología

Se recomienda que la terapia se inicie con una dosis baja seguida de la titulación hasta una dosis efectiva.

Epilepsia - Tratamiento adjunto

- **Adultos**

La terapia debe comenzar con 25 a 50 mg por la noche durante una semana. Se ha reportado del uso de dosis iniciales más bajas, pero no se han estudiado sistemáticamente. Posteriormente, a intervalos semanales o quincenales, la dosis debe incrementarse en 25 a 50 [hasta 100] mg/día y debe tomarse en dos dosis divididas. La titulación de la dosis debe estar guiada por la respuesta clínica. Algunos pacientes pueden alcanzar la eficacia con la dosificación de una vez al día.

En estudios clínicos como terapia adjunta, 200 mg fue eficaz y fue la dosis más baja estudiada. Por lo tanto, se considera como la dosis mínima efectiva. La dosis usual diaria es 200 a 400 mg en dos dosis divididas. Pacientes individuales han recibido dosis tan altas como 1600 mg/día.

Estas recomendaciones de la dosificación aplican a todos los adultos, incluyendo ancianos, en ausencia de enfermedad renal subyacente (ver sección Advertencias y Precauciones – Insuficiencia Renal).

- **Niños de 2 años de edad y mayores**

La dosis diaria total recomendada de TOPAMAC® como terapia adjunta es aproximadamente 5 a 9 mg/kg/día en dos dosis divididas. La titulación debe

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



comenzar en 25 mg (o menos, basado en un intervalo de 1 a 3 mg/kg/día) por la noche durante la primera semana. Luego, la dosis debe incrementarse a intervalos de 1 o 2 semanas en incrementos de 1 a 3 mg/kg/día (administrados en dos dosis divididas), para alcanzar la respuesta clínica óptima. La titulación de la dosis debe ser guiada por la respuesta clínica.

Se han estudiado dosis diarias hasta de 30 mg/kg/día y generalmente fueron bien toleradas.

Epilepsia - Monoterapia

Cuando los fármacos antiepilépticos (FAEs) concomitantes son retirados para alcanzar la monoterapia con topiramato, se debe considerar los efectos que esto puede tener en el control de las convulsiones. A menos que por preocupaciones de seguridad se requiera una retirada brusca del FAE concomitante, se recomienda una discontinuación gradual a razón de aproximadamente un tercio de la dosis del FAE concomitante cada 2 semanas (ver sección Advertencias y Precauciones – Retirada de TOPAMAC®).

Cuando se retiran los fármacos inductores de enzimas, los niveles de topiramato se incrementarán. Se puede requerir una disminución de la dosificación de TOPAMAC® si está clínicamente indicado.

- **Adultos**

La titulación debe comenzar en 25 mg por la noche durante 1 semana. Luego la dosificación se puede incrementar a intervalos de 1 o 2 semanas en incrementos de 25 o 50 mg/día, administrados en dos dosis divididas. Si el paciente no es capaz de tolerar el régimen de titulación, se pueden usar incrementos más pequeños o intervalos más largos entre los incrementos. La dosis y la tasa de titulación deben guiarse por la respuesta clínica.

La dosis objetivo inicial recomendada para la monoterapia con topiramato en adultos es 100 mg/día y la dosis diaria máxima recomendada es 500 mg. Algunos pacientes con formas refractarias de epilepsia han tolerado la monoterapia con topiramato en dosis de 1000 mg/día. Estas recomendaciones de la dosificación se aplican a todos los adultos incluyendo los ancianos en ausencia de enfermedad renal subyacente.

- **Niños mayores de 6 años de edad**

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento de los niños de mayores de 6 años de edad debe comenzar en 0.5 a 1 mg/kg por la noche durante la primera semana. Luego la dosificación se debe incrementar a intervalos de 1 o 2 semanas en incrementos de 0.5 a 1 mg/kg/día, administrada en dos dosis divididas. Si el niño no es capaz de tolerar el régimen de titulación, se pueden usar incrementos más pequeños o intervalos más largos entre los incrementos de dosis. La dosis y la tasa de titulación de la dosis deben guiarse por la respuesta clínica.

El rango de la dosis objetivo inicial recomendado para la monoterapia con topiramato en niños de dos años de edad y mayores es de 100 a 400 mg/día. Los niños con convulsiones de comienzo parcial diagnosticados recientemente han recibido dosis de hasta 500 mg/día.

Migraña

- **Adultos**

La dosis total diaria recomendada de topiramato para la profilaxis en el dolor de migraña es de 100 mg/día administrada en dos dosis divididas. La titulación debe comenzar en 25 mg por la noche durante 1 semana. Luego la dosificación se debe incrementar en incrementos de 25 mg/día a intervalos de 1 semana. Si el paciente no es capaz de tolerar el régimen de titulación, se pueden usar intervalos más largos entre los ajustes de la dosis.

Algunos pacientes pueden experimentar un beneficio con una dosis total diaria de 50 mg/día. Los pacientes han recibido una dosis total diaria de hasta 200 mg/día. La dosis y la tasa de titulación deben guiarse por la respuesta clínica.

- **Población pediátrica**

TOPAMAC® (topiramato) no se recomienda para el tratamiento o la prevención de la migraña en niños menores de 12 años debido a la ausencia de datos de seguridad y eficacia.

Poblaciones Especiales

Insuficiencia renal

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes con insuficiencia renal moderada y severa (CLCR <70 mL/min) pueden requerir una reducción de la dosis. Se recomienda la mitad de la dosis usual de inicio y de mantenimiento.

Debido a que TOPAMAC® se remueve del plasma mediante hemodiálisis, se debe administrar una dosis complementaria de TOPAMAC® igual a aproximadamente la mitad de la dosis diaria los días de hemodiálisis. La dosis complementaria se debe administrar en dosis divididas al inicio y al terminar el procedimiento de hemodiálisis. La dosis complementaria puede diferir en base a las características del equipo de diálisis que se está utilizando.

Insuficiencia hepática

Topiramato se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

Administración

TOPAMAC® está disponible en tabletas y en una formulación de cápsulas duras, para administración oral. Se recomienda no fraccionar las tabletas de TOPAMAC®. La formulación en cápsula dura se suministra para aquellos pacientes que no pueden ingerir las tabletas, por ejemplo, pacientes pediátricos y ancianos.

TOPAMAC® cápsula dura se puede ingerir completa o puede ser administrada abriendo con cuidado la cápsula y espolvoreando el contenido completo en una pequeña cantidad (cucharadita) de comida blanda. Esta mezcla fármaco/alimento se debe tomar de inmediato y no debe masticarse. La mezcla no se debe almacenar para uso futuro.

TOPAMAC® se puede tomar con o sin los alimentos.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones

Se debe interrogar a los pacientes sobre trastornos del estado de ánimo, antes de comenzar tratamiento con el medicamento topiramato.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La eficacia del topiramato como manejo de los trastornos del estado de ánimo no se ha demostrado.

Deterioro cognitivo

Si bien es de etiología multifactorial, en caso de presentarse se debe evaluar riesgo beneficio y en ciertos casos considerar la reducción o suspensión del tratamiento.

Retirada de TOPAMAC®

En pacientes con o sin antecedente de convulsiones o epilepsia, los fármacos antiepilépticos (FAEs), incluyendo TOPAMAC®, deben ser retirados gradualmente para minimizar el potencial de las convulsiones o aumentar la frecuencia de las convulsiones. En estudios clínicos, las dosificaciones diarias se redujeron en intervalos semanales de 50 a 100 mg en adultos con epilepsia y de 25 a 50 mg en adultos recibiendo TOPAMAC® a dosis hasta de 100 mg/día para la profilaxis de la migraña. En estudios clínicos en niños, TOPAMAC® fue gradualmente retirado en un periodo de 2 a 8 semanas. Se recomienda monitoreo adecuado, en situaciones donde el rápido retiro de TOPAMAC® es médicamente requerido.

Insuficiencia renal

La principal vía de eliminación del topiramato no modificado y sus metabolitos es a través del riñón. La eliminación renal depende de la función renal y es independiente de la edad. Los pacientes con insuficiencia moderada o severa pueden tomar 10 a 15 días para alcanzar las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario comparados con 4 a 8 días en los pacientes con función renal normal.

Al igual que en todos los pacientes, el esquema de titulación debe guiarse por la respuesta clínica (es decir, control de las convulsiones, evitar los efectos secundarios) con el conocimiento de que los sujetos con insuficiencia renal conocida pueden requerir un tiempo más largo para alcanzar el estado estacionario en cada dosis.

Hidratación

Oligohidrosis (disminución de la sudoración) y anhidrosis se han reportado en asociación con el uso de topiramato. La disminución de la sudoración y la hipertermia

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(aumento de la temperatura corporal) puede ocurrir especialmente en niños pequeños expuestos a altas temperaturas ambientales.

La hidratación adecuada cuando se está usando topiramato es muy importante. La hidratación puede reducir el riesgo de nefrolitiasis. La hidratación apropiada antes y durante las actividades como ejercicio o exposición a temperaturas cálidas puede reducir el riesgo de eventos adversos relacionados con el calor.

Trastornos del estado de ánimo/depresión

Se ha observado un aumento de la incidencia de trastornos del estado de ánimo y depresión durante el tratamiento con topiramato.

Suicidio/Ideación suicida

Los FAEs, incluyendo TOPAMAC, aumentan el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en pacientes que toman estos fármacos para alguna indicación. Un meta-análisis de los estudios aleatorizados controlados con placebo de los FAEs ha mostrado un aumento del riesgo del comportamiento e ideación suicida (0.43% con los FAEs frente al 0.24% con el placebo). Se desconoce el mecanismo de este riesgo.

En estudios clínicos doble ciego, ocurrieron eventos relacionados con el suicidio (ideación suicida, intentos de suicidio y suicidio) a una frecuencia del 0.5% en los pacientes tratados con topiramato (46 de los 8652 pacientes tratados) en comparación con el 0.2% tratados con el placebo (8 de los 4045 pacientes). Se reportó un suicidio consumado en un estudio doble ciego de trastorno bipolar en un paciente con topiramato.

Por lo tanto, se deben monitorear los signos de comportamiento y ideación suicida en los pacientes y se debe considerar el tratamiento apropiado. Se debe aconsejar a los pacientes (y, cuando corresponda, a los cuidadores de los pacientes) buscar consejo médico inmediato si surgen signos de comportamiento o ideación suicida.

Reacciones cutáneas graves

Se han reportado reacciones cutáneas graves [Síndrome de Stevens Johnson (SJS, por sus siglas en inglés) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN, por sus siglas en inglés)] en pacientes que recibieron TOPAMAC. La mayoría de los casos se ha

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



presentado en pacientes que estaban tomando simultáneamente otros medicamentos con una asociación conocida con SJS y TEN. También se han registrado casos severos en pacientes que recibieron monoterapia. Se recomienda que los pacientes sean informados sobre los signos de reacciones cutáneas graves. Si se sospecha de SJS o TEN, debe discontinuarse el uso de TOPAMAC.

Nefrolitiasis

Algunos pacientes, especialmente aquellos con una predisposición a la nefrolitiasis, pueden estar en mayor riesgo de la formación de cálculos renales y de los signos y síntomas asociados como cólico renal, dolor renal o dolor en el costado.

Los factores de riesgo de nefrolitiasis incluyen formación previa de cálculos, antecedente familiar de nefrolitiasis e hipercalciuria. Ninguno de estos factores de riesgo puede predecir de forma confiable la formación de cálculos durante el tratamiento con topiramato. Además, los pacientes que toman otra medicación asociada con nefrolitiasis pueden estar en mayor riesgo.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática, se debe administrar topiramato con precaución ya que la depuración de topiramato puede estar disminuida.

Miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado

Se ha reportado un síndrome consistente en miopía aguda asociada con glaucoma secundario de ángulo cerrado en pacientes que reciben TOPAMAC®. Los síntomas incluyen una disminución de la agudeza visual de aparición súbita y/o dolor ocular. Los hallazgos oftalmológicos incluyen miopía, estrechamiento de la cámara anterior, hiperemia ocular (enrojecimiento) y aumento de la presión intraocular. Puede estar o no presente la midriasis. Este síndrome puede estar asociado con derrame supraciliar produciendo desplazamiento anterior del cristalino y el iris, con glaucoma secundario de ángulo cerrado. Los síntomas típicamente ocurren dentro del primer mes de inicio de la terapia con TOPAMAC®. En contraste con el glaucoma primario de ángulo cerrado, el cual es raro antes de los 40 años de edad, el glaucoma secundario de ángulo cerrado asociado con topiramato se ha reportado en pacientes pediátricos, así como en adultos. El tratamiento incluye la discontinuación de TOPAMAC®, lo más rápido posible a juicio del médico tratante, y medidas apropiadas

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



para reducir la presión intraocular. Estas medidas generalmente producen una disminución de la presión intraocular.

La elevación de la presión intraocular de cualquier etiología, si se deja sin tratar, puede ocasionar graves secuelas incluyendo pérdida permanente de la visión.

Defectos del campo visual

Se han reportado defectos del campo visual de pacientes que reciben topiramato, independientemente del aumento de la presión intraocular. En estudios clínicos, la mayoría de estos eventos fue reversible después de la discontinuación de topiramato. Si ocurren problemas visuales en cualquier momento durante el tratamiento con topiramato, se debe considerar la discontinuación del fármaco.

Acidosis metabólica

La acidosis metabólica, hiperclorémica, sin hiato aniónico (es decir, disminución del bicarbonato sérico por debajo del rango normal de referencia en ausencia de alcalosis respiratoria) está asociado con el tratamiento con topiramato. Esta disminución del bicarbonato sérico se debe al efecto inhibitorio del topiramato sobre la anhidrasa carbónica renal. Generalmente, la disminución del bicarbonato ocurre al inicio del tratamiento, aunque puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Estas disminuciones son usualmente leves a moderadas (disminución promedio de 4 mmol/L con dosis de 100 mg/día o superiores en adultos y de aproximadamente 6 mg/kg/día en pacientes pediátricos). Raramente, los pacientes han experimentado disminuciones hasta valores por debajo de 10 mmol/L. Las condiciones o terapias que predisponen a la acidosis (como enfermedad renal, trastornos respiratorios severos, estado epiléptico, diarrea, cirugía, dieta cetogénica o ciertos fármacos) pueden sumarse a los efectos reductores del bicarbonato del topiramato.

La acidosis metabólica crónica, no tratada, puede incrementar el riesgo de nefrolitiasis o nefrocalcinosis.

La acidosis metabólica crónica en pacientes pediátricos puede reducir el índice de crecimiento. El efecto del topiramato sobre el crecimiento y las secuelas óseas relacionadas no se han investigado sistemáticamente en poblaciones pediátricas o de adultos.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dependiendo de las condiciones subyacentes, se recomienda evaluación apropiada incluyendo los niveles séricos de bicarbonato con la terapia con topiramato. Si se desarrolla y persiste la acidosis metabólica, se debe considerar la reducción de la dosis o la discontinuación de topiramato (disminuyendo la dosis gradualmente).

Hiperamonemia y encefalopatía

Se han reportado casos de hiperamonemia con o sin encefalopatía con el tratamiento con topiramato. El riesgo de hiperamonemia con topiramato parece estar relacionado con la dosis. Se ha reportado hiperamonemia más frecuentemente cuando topiramato es usado concomitantemente y ácido valproico.

Los síntomas clínicos de encefalopatía hiperamonémica a menudo incluyen alteraciones agudas en el nivel de conciencia y/o función cognitiva con letargo. En la mayoría de los casos, la encefalopatía hiperamonémica disminuyó con la discontinuación del tratamiento. En pacientes que desarrollan letargo inexplicable o cambios en el estado mental asociados a la monoterapia con topiramato o como tratamiento adjunto, se recomienda considerar encefalopatía hiperamonémica y medir los niveles de amoníaco.

Mujeres en edad reproductiva

TOPAMAC® puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada. Existe un riesgo incrementado de trabajo de parto pretérmino y parto prematuro asociado con el uso de FAEs incluyendo topiramato.

Complemento nutricional

Se puede considerar un suplemento alimenticio o el aumento de la ingesta de alimentos si el paciente está perdiendo peso mientras está tomando este medicamento.

3.1.9.16. IMBRUVICA® CÁPSULAS 140 mg

Expediente : 20078755
Radicado : 20201059096
Fecha : 13/03/2020
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición: Cada cápsula dura contiene 140 mg de Ibrutinib

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Linfoma de células del manto (lcm)

Imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto que han recibido por lo menos una terapia previa.

Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (llc/llcp)

Imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes con llc/llcp.

Macroglobulinemia de waldenström (mw)

Imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes con mw.

Linfoma de zona marginal (lzm)

Imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes con lzm que requieren terapia sistémica y han recibido al menos una terapia previa basada en anti cd 20.

Enfermedad de injerto contra huésped crónica (eichc)

Imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes con enfermedad de injerto contra huésped crónica (eichc) que han recibido al menos una línea de terapia sistémica, en pacientes refractarios a corticoides.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones: pacientes que tiene hipersensibilidad conocida (como reacciones anafilácticas y anafilactoides) a ibrutinib o a los excipientes en su formulación.

Eventos relacionados con hemorragias

Se han reportado eventos hemorrágicos en pacientes tratados con imbruvica®, con o sin trombocitopenia. Estos incluyen eventos hemorrágicos menores tales como contusiones, epistaxis y petequias y eventos hemorrágicos mayores, algunos mortales, incluyendo sangrado gastrointestinal, hemorragia intracraneal y hematuria.

Se excluyó de la participación en los estudios de fase 2 y 3 de imbruvica® a los pacientes que requerían warfarina u otros antagonistas de la vitamina k. La warfarina u otros

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



antagonistas de la vitamina k no se deben administrar concomitantemente con imbruvica®. Se debe evitar los suplementos como aceite de pescado y preparados de vitamina E.

Se observaron los efectos inhibitorios de ibrutinib en la agregación plaquetaria inducida por colágeno en un estudio in vitro de la función plaquetaria (ver sección propiedades farmacodinámicas). El uso de imbruvica® en pacientes que requieren otros anticoagulantes o medicamentos que inhiben la función plaquetaria puede incrementar el riesgo de hemorragia.

El tratamiento con imbruvica® se debe suspender por lo menos de 3 a 7 días antes y después de una intervención quirúrgica dependiendo del tipo de cirugía y del riesgo de la hemorragia.

No se ha estudiado a pacientes con diátesis hemorrágica congénita.

Leucostasis

Se han reportado casos aislados de leucostasis en pacientes tratados con imbruvica®. Un número elevado de linfocitos circulantes ($> 400000/\text{mcl}$) puede incrementar el riesgo. Se debe considerar suspender temporalmente la administración de imbruvica®. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes. Se debe administrar medidas de apoyo, incluyendo hidratación y/o citoreducción, según esté indicado.

Infecciones

Se observaron infecciones (incluyendo sepsis, infecciones bacterianas, virales o fúngicas) en pacientes tratados con imbruvica®. Algunas de estas infecciones se han asociado con hospitalización y muerte. Considerar la profilaxis de acuerdo con el estándar de cuidado en pacientes que están en riesgo incrementado de infecciones oportunistas. A pesar de que no se ha establecido la causalidad, se han producido casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (pml) y reactivación de hepatitis b en pacientes tratados con imbruvica®. Se debe monitorizar los signos y síntomas de los pacientes (fiebre, escalofríos, debilidad, confusión, vómitos e ictericia) y se debe aplicar medidas terapéuticas según esté indicado.

Citopenias

Se reportaron citopenias de grado 3 o 4 aparecidas durante el tratamiento (neutropenia, trombocitopenia y anemia) en pacientes tratados con imbruvica®. Monitorear mensualmente el hemograma completo.

Enfermedad pulmonar intersticial (epi)

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han reportado casos de epi en pacientes tratados con imbruvica®. Monitorear los síntomas pulmonares indicativos de epi en los pacientes. Si los síntomas se desarrollan, interrumpir el tratamiento con imbruvica® y manejar adecuadamente la epi. Si los síntomas persisten, considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con imbruvica® y seguir las guías de modificación de la dosis.

Fibrilación auricular

Se ha reportado fibrilación auricular y aleteo auricular en pacientes tratados con imbruvica®, en particular en pacientes con factores de riesgo cardíaco, hipertensión, infecciones agudas y antecedentes de fibrilación auricular. Monitorear a los pacientes de forma periódica y clínica para detectar fibrilación auricular. Se debe evaluar clínicamente, y si está indicado, realizar un electrocardiograma (ecg) a los pacientes que desarrollan síntomas arrítmicos (por ejemplo, palpitaciones, mareos) o aparición reciente de disnea. En el caso de fibrilación auricular persistente, considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con imbruvica® y siga las guías de modificación de la dosis.

Síndrome de lisis tumoral

Se ha reportado síndrome de lisis tumoral con el tratamiento con imbruvica®. Los pacientes con riesgo de síndrome de lisis tumoral son aquellos que presentan una alta carga tumoral antes del tratamiento. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes y tomar las precauciones adecuadas.

Cáncer de piel distinto del melanoma

El cáncer de piel distinto del melanoma ha ocurrido en pacientes tratados con imbruvica®. Monitorear en los pacientes la aparición de cáncer de piel distinto del melanoma.

Prolongación de intervalo pr

Imbruvica® ocasiona prolongación del intervalo pr en el electrocardiograma (ecg) dependiente de la dosis y concentración del medicamento. Se debe tener precaución en pacientes con anormalidades del sistema de conducción pre existentes (por ejemplo, bloqueo av de segundo y tercer grado o bloqueo sinoauricular) o con antecedentes de alteraciones del ritmo (por ejemplo, taquiarritmia).

Diarrea

En análisis de seguridad por grupos, la diarrea ocurrió aproximadamente en la mitad de los pacientes con neoplasias de células b tratados con imbruvica®, y grado 3 o 4 ocurrió en el 3% de los pacientes. En un estudio con 42 pacientes con diagnóstico de enfermedad de injerto contra huésped crónica (eichc) tratados con imbruvica®, el 36% de los pacientes presentaron diarrea y de estos el 10% fue de grado 3 o 4. Se recomienda mantener una

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



correcta hidratación, administrando abundantes líquidos y electrolitos con tratamiento antidiarreico según sea necesario y según criterio médico.

Embarazo y lactancia

Embarazo

No existen estudios adecuados y bien controlados con imbruvica® en mujeres embarazadas. Según los hallazgos en animales, la administración de imbruvica® en mujeres embarazadas puede causar daño fetal.

No se debe utilizar imbruvica® durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben usar medidas anticonceptivas adecuadas mientras toman imbruvica®. Aquellas que emplean métodos hormonales anticonceptivos deben añadir un método de barrera. Las mujeres deben evitar embarazarse mientras toman imbruvica® y hasta por 3 meses después de haber finalizado el tratamiento. Si se utiliza este fármaco durante el embarazo o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con este fármaco, se debe informar al paciente sobre el daño potencial al feto. Se desconoce el período de tiempo necesario después del tratamiento con imbruvica® para que sea seguro quedar embarazada.

Se debe advertir a los hombres no procrear ni donar esperma mientras reciban imbruvica® y durante 3 meses después de la finalización del tratamiento (ver sección información no clínica - fertilidad).

Se estudiaron los efectos de ibrutinib sobre el desarrollo embrio-fetal en ratas preñadas las cuales recibieron dosis orales de 10, 40 y 80 mg/kg/día. Ibrutinib en dosis de 80 mg/kg/día (aproximadamente 14 veces el auc de ibrutinib y 9.5 veces el auc del metabolito dihidrodiol, en comparación con la dosis diaria de 560 mg de los pacientes) fue asociado con el incremento de abortos post-implante y con el incremento en las malformaciones viscerales (corazón y vasos principales). Ibrutinib en dosis de 40 mg/kg/día (aproximadamente 5.6 veces el auc de ibrutinib y 4.0 veces el auc del metabolito dihidrodiol, en comparación con la dosis diaria de 560 mg de los pacientes) fue asociado con la disminución del peso fetal.

Ibrutinib también se administró por vía oral a conejas preñadas durante el período de organogénesis en dosis orales de 5, 15 y 45 mg/kg/día. Ibrutinib en una dosis de 15 mg/kg/día o mayor fue asociado con malformaciones esqueléticas (esternes fusionadas), e ibrutinib en una dosis de 45 mg/kg/día fue asociado con un incremento de los abortos post-implantación. Ibrutinib causó malformaciones en conejos a una dosis de 15 mg/kg/día (aproximadamente 2.0 veces la exposición [auc] en pacientes con lcm a

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



quienes se les administró 560 mg diarios de ibrutinib y 2.8 veces la exposición en pacientes con LLC a quienes se les administró una dosis de 420 mg de ibrutinib por día).

Lactancia

No se conoce si ibrutinib o sus metabolitos se excretan por la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan por la leche humana, y dado el potencial de las reacciones adversas graves de imbruvica® en los infantes lactantes, se debe discontinuar la lactancia durante el tratamiento con imbruvica®.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y manejar maquinaria

Se ha reportado fatiga, mareos y astenia en algunos pacientes que recibieron imbruvica® y deben ser consideradas al evaluar la capacidad del paciente para conducir o utilizar máquinas.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 21 de Enero 2019
- Información para prescribir versión 21 de Enero 2019

Nueva dosificación

Posología y administración

Posología

IMBRUVICA® debe administrarse por vía oral con un vaso de agua a aproximadamente la misma hora todos los días. Las cápsulas deben tragarse enteras con agua, sin abrirse, romperse ni masticarse. IMBRUVICA® no debe tomarse con jugo de toronja.

La administración de IMBRUVICA® debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento.

Linfoma de células del manto y linfoma de zona marginal

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis de IMBRUVICA® recomendada para la LCM o LZM es de 560 mg (es decir, cuatro cápsulas de 140mg) diarios una vez al día, hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento.

Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLC/LLCP) y Macroglobulinemia de Waldenström (MW)

La dosis de IMBRUVICA® recomendada para la LLC/LLCP o MW es de 420 mg (es decir, 3 cápsulas de 140mg) diarios una vez al día, hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento. Para LLC/LLCP, se puede administrar IMBRUVICA® como monoterapia, en combinación con terapia anti-CD20 (rituximab u obinutuzumab), o en combinación con bendamustina y rituximab (BR). Para MW, se puede administrar IMBRUVICA® como monoterapia o en combinación con rituximab. Si desea más información sobre rituximab, BR u obinutuzumab consulte la información de prescripción local correspondiente a rituximab, bendamustina u obinutuzumab. Cuando se administra IMBRUVICA® en combinación con terapia anti-CD20, se recomienda administrar IMBRUVICA® antes de la terapia anti-CD20 cuando se administra en el mismo día.

Enfermedad de injerto contra huésped crónica (EICHc)

La dosis recomendada de IMBRUVICA® para EICHc es de 420 mg una vez al día hasta la progresión de la EICHc, recurrencia de una neoplasia maligna subyacente, o hasta que ya no sea tolerada por el paciente. Cuando un paciente ya no requiere terapia para el tratamiento de EICHc, IMBRUVICA® se debe discontinuar considerando la evaluación médica del paciente de forma individual.

Guía de modificación de la dosis

Las modificaciones de la dosis son necesarias para la administración concomitante de inhibidores moderados y fuertes de enzimas CYP3A, puesto que estos pueden incrementar la exposición a ibrutinib (ver sección Interacciones).

El tratamiento con IMBRUVICA® debe interrumpirse en todo caso de aparición o empeoramiento de toxicidades no hematológicas de grado ≥ 3 , neutropenia de grado 3 o más con infección o fiebre, o toxicidad hematológica de grado 4.

Una vez que los síntomas de toxicidad se hayan resuelto a grado 1 o a los del periodo basal (es decir el paciente se ha recuperado), el tratamiento con IMBRUVICA® puede reiniciarse con la dosis inicial. En caso de que vuelva a producirse toxicidad, disminuya la dosis en una

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cápsula (es decir, 140 mg diarios). Puede considerarse una segunda disminución de la dosis de 140 mg, según sea necesario. Si las toxicidades persisten o recurren luego de disminuir las dosis dos veces, interrumpa el tratamiento con IMBRUVICA®.

A continuación, se describen las modificaciones de las dosis recomendadas:

Frecuencia de la toxicidad	Modificación de la dosis para LCM/LZM luego de la recuperación	Modificación de la dosis para LLC/LLCP/MW/EICHc luego de la recuperación
Primera	Vuelva a comenzar con 560 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 420 mg todos los días
Segunda	Vuelva a comenzar con 420 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 280 mg todos los días
Tercera	Vuelva a comenzar con 280 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 140 mg todos los días
Cuarta	Interrumpa el tratamiento con IMBRUVICA®	

Dosis omitidas

Si una dosis de IMBRUVICA® no se consume en el momento programado, puede tomarse lo antes posible el mismo día y retomarse el cronograma normal al día siguiente. El paciente no debe tomar cápsulas adicionales para compensar la dosis omitida.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (18 años de edad o menos)

No se han probado ni la eficacia ni la seguridad de IMBRUVICA® en niños.

Insuficiencia renal

Ibrutinib tiene eliminación renal mínima. No se han realizado estudios clínicos específicos en pacientes con insuficiencia renal. Pacientes con insuficiencia renal leve a moderada fueron tratados en los estudios clínicos con IMBRUVICA®. No se requieren ajustes en la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (depuración de creatinina mayor de 30 mL/min). Se debe mantener la hidratación y monitorear los niveles de creatinina sérica en forma periódica. No existe información referida a pacientes con insuficiencia renal severa o en diálisis (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Insuficiencia hepática

Ibrutinib se metaboliza en el hígado. En un estudio sobre la insuficiencia hepática, los datos mostraron un aumento en la exposición a ibrutinib (ver sección Propiedades farmacocinéticas). Para los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A), la dosis recomendada es de 280 mg diarios (dos cápsulas). Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B), la dosis recomendada es de 140 mg diarios (una cápsula). Monitoree a los pacientes para detectar signos de toxicidad por IMBRUVICA® y siga las instrucciones para la modificación de la dosis según se requiera. No se recomienda administrar IMBRUVICA® a pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh clase C).

Nuevas reacciones adversas

Reacciones adversas

En esta sección se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se han considerado razonablemente asociados, en cuanto a su causa, con el uso de ibrutinib, basado en la evaluación exhaustiva de la información disponible sobre acontecimientos adversos. No se puede determinar con fiabilidad una relación causal con ibrutinib en casos individuales. Además, debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco, y es posible que no reflejen las tasas observados en la práctica clínica.

Reacciones adversas de estudios integrados en pacientes con neoplasia maligna de célula B

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® en tres estudios de fase 2 (PCYC-1102-CA, PCYC-1104-CA y PCYC-1118E) y siete estudios de fase 3 (PCYC-1112-CA, PCYC-1115-CA, CLL3001, PCYC-1130-CA, MCL3001, PCYC-1127-CA y E1912) que incluyeron 1552 pacientes con neoplasias malignas de la célula B. Los pacientes recibieron IMBRUVICA® hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia en pacientes tratados con IMBRUVICA® con neoplasia maligna de la célula B ($\geq 20\%$) fueron diarrea, neutropenia,

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



dolor musculoesquelético, erupción cutánea, hemorragia (por ejemplo, hematomas), trombocitopenia, náuseas, pirexia, artralgia e infección del tracto respiratorio superior.

Las reacciones adversas más frecuentes de Grado 3/4 ($\geq 5\%$) fueron: neutropenia, linfocitosis, trombocitopenia, neumonía e hipertensión.

Tabla 3: Reacciones adversas reportadas en pacientes tratados con IMBRUVICA® con neoplasia maligna de célula B (n = 1552)

Sistema de clasificación de órgano	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior	20	1
	Infección de la piel*	15	3
	Neumonía*†	14	8
	Sinusitis*	10	1
	Infección del tracto urinario	9	2
	Sepsis*†	4	3
Neoplasia benigna, maligna y no especificada (incluyendo quistes y pólipos)	Cáncer de piel distinto del melanoma*	6	1
	Carcinoma de células basales	4	<1
	Carcinoma de células escamosas	2	<1
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	Neutropenia*	38	29
	Trombocitopenia*	32	9
	Linfocitosis*	19	14
	Leucocitosis	5	4
	Neutropenia febril	4	4
	Síndrome de leucostasis	<1	<1
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hiperuricemia	10	1
	Síndrome de lisis tumoral	1	1
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	19	1
	Mareos	12	<1
Trastornos oculares	Visión borrosa	7	0

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órgano	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Trastornos cardiacos	Fibrilación auricular	7	4
Trastornos vasculares	Hemorragia*†	32	1
	Hematomas*	25	1
	Epistaxis	8	<1
	Petequias	6	0
	Hematoma subdural†	1	<1
	Hipertensión*	18	8
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	42	3
	Náuseas	28	1
	Estreñimiento	16	<1
	Vómito	14	1
	Estomatitis*	14	1
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Erupción cutánea*	35	3
	Eritema	2	0
	Urticaria	1	<1
	Angioedema	<1	<1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético*	37	3
	Artralgia	20	2
	Espasmos musculares	14	<1
Trastornos generales y problemas en el lugar de administración	Pirexia	22	1
	Edema periférico	18	1
Investigaciones	Creatinina sanguínea incrementada	11	<1

*Incluye términos múltiples de reacciones adversas.

† Incluye eventos con resultado fatal.

Discontinuación y reducción de la dosis debido a las reacciones adversas

De los 1552 pacientes tratados con IMBRUVICA® con neoplasia maligna de la célula B, el 5% discontinuó el tratamiento debido a las reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la discontinuación del tratamiento incluyeron neumonía, fibrilación auricular, trombocitopenia, hemorragia, neutropenia, erupción cutánea y artralgia.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas que condujeron a la reducción de la dosis se produjeron en el 8% de los pacientes.

Leucostasis

Se han observado casos aislados de leucostasis.

Ancianos

De los 1552 pacientes tratados con IMBRUVICA®, el 52% tenía 65 años de edad o más. Se produjo con más frecuencia neumonía de grado 3 o mayor ($\geq 5\%$) entre los pacientes ancianos tratados con IMBRUVICA® (12% de los pacientes ≥ 65 años de edad frente al 5% de los pacientes < 65 años de edad) y trombocitopenia (12% de los pacientes ≥ 65 años de edad frente al 6% de los pacientes < 65 años de edad).

Linfoma de la zona marginal

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® en un estudio clínico abierto que incluyó 63 pacientes con LZM que recibieron al menos una terapia previa.

Las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia en el estudio de LZM ($\geq 20\%$) fueron fatiga, diarrea, hematomas, dolor musculoesquelético, anemia, hemorragia, erupción cutánea, náuseas, trombocitopenia, artralgia, edema periférico, tos, disnea e infección del tracto respiratorio superior.

Discontinuación y reducción de la dosis debido a las reacciones adversas

El trece por ciento de los pacientes que recibieron IMBRUVICA® en el ensayo de LZM discontinuó el tratamiento debido a las reacciones adversas. Las reacciones adversas que condujeron a la reducción de la dosis ocurrieron en aproximadamente en el 10% de los pacientes.

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 2 a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® con una mediana de la duración de 11.6 meses en el estudio de LZM.

Tabla 2: Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes con LZM tratados con 560 mg de IMBRUVICA®- Estudio 1121 (N = 63)

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órgano	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 - 4 (%)
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior	21	0
	Sinusitis*	19	0
	Bronquitis	11	0
	Neumonía*	11	10
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	Anemia	33	14
	Trombocitopenia*	25	2
	Neutropenia*	8	8
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Disminución del apetito	16	2
	Hiperuricemia	16	0
	Hipoalbuminemia	14	0
	Hipocalcemia	13	0
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	16	2
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	19	0
	Cefalea	13	0
Trastornos vasculares	Hemorragia*	30	0
	Hipertensión*	14	5
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	22	2
	Disnea	21	2
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	43	5
	Náuseas	25	0
	Dispepsia	19	0
	Estomatitis*	17	2
	Dolor abdominal	16	2
	Estreñimiento	14	0
	Dolor abdominal superior	13	0
	Vómitos	11	2
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Hematomas*	41	0
	Erupción cutánea*	29	5
	Prurito	14	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético*	40	3
	Artralgias	24	2
	Espasmos musculares	19	3
	Fatiga	44	6
	Edema periférico	24	2

Acta No. 15 de 2020 SEM

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(1) 2948700

www.invima.gov.co





Sistema de clasificación de órgano	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 - 4 (%)
Trastornos generales y problemas en el lugar de administración	Pirexia	17	2

* Incluye términos múltiples de reacciones adversas.

Enfermedad de injerto contra huésped crónica

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® en un estudio clínico abierto que incluyó 42 pacientes con EICHc después del fracaso de la terapia con corticoesteroides de primera línea y que requirieron terapia adicional

Las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia en el estudio de EICHc ($\geq 20\%$) fueron fatiga, hematomas, diarrea, estomatitis, espasmos musculares, náuseas, hemorragia y neumonía. Se presentó fibrilación auricular de Grado 3 en un paciente (2%).

Discontinuación y reducción de la dosis debido a las reacciones adversas

El veinticuatro por ciento de los pacientes que recibieron IMBRUVICA® en el ensayo de EICHc discontinuó el tratamiento debido a las reacciones adversas. Las reacciones adversas que condujeron a la reducción de la dosis ocurrieron en el 26% de los pacientes.

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 3 a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® con una mediana de la duración de 4.4 meses en el estudio de EICHc.

Tabla 3: Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes con EICHc tratados con 420 mg de IMBRUVICA®- Estudio 1129 (N = 42)

Sistema de clasificación de órgano	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 - 4 (%)
Infecciones e infestaciones	Neumonía*	21	10
	Infección del tracto respiratorio superior	19	0
	Sepsis*	10	10

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órgano	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 - 4 (%)
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hipocalcemia	12	7
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	17	5
Trastornos vasculares	Hemorragia*	26	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	14	0
	Disnea	12	2
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	36	10
	Estomatitis*	29	2
	Náuseas	26	0
	Estreñimiento	12	0
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Hematomas*	41	0
	Erupción cutánea*	12	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares	29	2
	Dolor musculoesquelético*	14	5
Trastornos generales y problemas en el lugar de administración	Fatiga	57	12
	Pirexia	17	5
	Edema periférico	12	0
Lesiones, intoxicación y problemas en el procedimiento	Caída	17	0

* Incluye términos múltiples de reacciones adversas.

Seguridad a largo plazo

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se analizaron los datos de seguridad a largo plazo durante 5 años de 1178 pacientes (LLC/LLCP sin tratamiento previo n = 162, LLC/LLCP refractaria/con recaídas n = 646 y LCM refractaria/con recaídas n = 370) tratados con IMBRUVICA®. La mediana de la duración del tratamiento para LLC/LLCP fue 51 meses (rango, 0.2 a 98 meses) y el 70% y 52% de los pacientes recibieron tratamiento durante más de 2 años y 4 años, respectivamente. La mediana de la duración del tratamiento para LCM fue 11 meses (rango, 0 a 87 meses) y el 31% y 17% de los pacientes recibieron tratamiento durante más de 2 años y 4 años, respectivamente. El perfil de seguridad general conocido de los pacientes expuestos a IMBRUVICA® se mantuvo constante, excepto una prevalencia creciente de hipertensión, sin que se hayan identificado nuevos problemas de seguridad. La prevalencia de hipertensión de grado 3 o mayor fue 4% (año 0-1), 6% (año 1-2), 8% (año 2-3), 9% (año 3-4) y 9% (año 4-5). La incidencia para el período de 5 años fue 11%.

Datos de post-comercialización

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y las descritas anteriormente, se han reportado las siguientes reacciones adversas durante la experiencia posterior a la comercialización (Tabla 4). Debido a que estas reacciones fueron informadas de forma voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible realizar estimaciones confiables sobre la frecuencia, ni determinar una relación causal de la exposición al fármaco. Las frecuencias se proporcionan de acuerdo con la siguiente convención:

Muy frecuente	$\geq 1/10$ ($\geq 10\%$)
Frecuente	$\geq 1/100$ y $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$)
Poco frecuente	$\geq 1/1000$ y $< 1/100$ ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$)
Rara	$\geq 1/10000$ y $< 1/1000$ ($\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$)
Muy rara	$< 1/10000$, incluyendo los reportes aislados ($< 0.01\%$).
Desconocido	No se puede estimar a partir de los datos disponibles

En la Tabla 4, las reacciones adversas se describen considerando la categoría de la frecuencia basada en las tasas de reportes espontáneos, cuando se conozcan.

Tabla 4: Reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización por categoría de frecuencia estimadas a partir de tasas de reportes espontáneos

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Categoría de frecuencia
---	-------------------------

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos cardiacos	
Taquiarritmias ventriculares*†	Frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	
Enfermedad pulmonar intersticial*†	Poco frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Síndrome de lisis tumoral	Muy rara
Trastornos hepatobiliares	
Insuficiencia hepática*	Poco frecuente
Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos	
Angioedema	Muy rara
Eritema	Muy rara
Onicoclasia	Poco frecuente
Paniculitis*	Rara
Síndrome de Stevens-Johnson	Rara
Urticaria	Muy rara
Dermatosis neutrofílica*	Rara
Trastornos del sistema nervioso	
Neuropatía periférica*	Poco frecuente
Accidente cerebrovascular†	Poco frecuente
Ataque isquémico transitorio	Rara
Accidente cerebrovascular isquémico†	Rara

*Incluye términos múltiples de reacciones adversas.

† Incluye eventos con resultado fatal.

Nuevas interacciones

Interacciones

Ibrutinib se metaboliza principalmente por la enzima citocromo P450 3A4 (CYP3A4).

Agentes que pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de ibrutinib

El uso concomitante de IMBRUVICA® y fármacos que inhiben de forma moderada o potente el CYP3A puede incrementar la exposición a ibrutinib y los inhibidores potentes deberían ser evitados.

Inhibidores potentes del CYP3A

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La coadministración del ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A, en 18 sujetos sanos, incrementó la exposición ($C_{\max}$ y $AUC_{0-\text{último}}$) a ibrutinib en 29 y 24 veces, respectivamente. En un estudio de interacción fármaco-fármaco en pacientes con neoplasias malignas de célula B, la co-administración de voriconazol incrementó la $C_{\max}$ y el AUC en 6.7 veces y 5.7 veces respectivamente. En estudios clínicos, la exposición máxima observada (AUC) a ibrutinib fue ≤ 2 veces en 37 pacientes tratados con inhibidores leves o moderados del CYP3A, en comparación con la exposición a ibrutinib en 76 pacientes que no fueron tratados concomitantemente con los inhibidores del CYP3A. Los datos de seguridad clínica en 66 pacientes tratados con inhibidores moderados ($n = 47$) o potentes ($n = 19$) del CYP3A no reveló incrementos significativos en las toxicidades. Se puede usar concomitantemente voriconazol y posaconazol con IMBRUVICA® según las dosis recomendadas en la tabla a continuación. Todos los otros inhibidores potentes del CYP3A (por ejemplo, ketoconazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, claritromicina, telitromicina, itraconazol, nefazodona y cobicistat) se deberían evitar y se debería considerar una alternativa con menor potencial inhibitorio del CYP3A. Si el beneficio es mayor que el riesgo y se tiene que usar un inhibidor potente del CYP3A, ver las modificaciones de la dosis recomendada en la tabla a continuación.

Inhibidores moderados y leves de CYP3A

En pacientes con neoplasias malignas de célula B, la co-administración de eritromicina, inhibidor del CYP3A, incrementó la $C_{\max}$ y el AUC en 3.4 veces y 3.0 veces respectivamente. Si está indicado un inhibidor moderado del CYP3A (por ejemplo, fluconazol, eritromicina, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacino, crizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamilo, amiodarona, dronedarona), reducir la dosis de IMBRUVICA® según las modificaciones de la dosis recomendada en la tabla a continuación.

No se requiere un ajuste de la dosis en combinación con inhibidores leves. Vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad y siga las guías de modificación de la dosis según necesidad. Durante el tratamiento con IMBRUVICA®, evite el consumo de toronjas y naranja amarga ya que contienen inhibidores moderados de la enzima CYP3A (ver sección Posología y forma de administración y Propiedades farmacocinéticas).

Las modificaciones de la dosis recomendada se describen a continuación:

Población de pacientes	Fármaco co-administrado	Dosis recomendada de IMBRUVICA® el tiempo que dure el uso del inhibidor ^a
------------------------	-------------------------	--

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Neoplasias malignas de célula B	• Inhibidores leves del CYP3A	420 mg o 560 mg una vez al día por indicación. No se requiere ajustar la dosis.
	• Inhibidores moderados del CYP3A	280 mg una vez al día.
	• Voriconazol • Posaconazol a dosis menores o iguales a 200 mg en suspensión dos veces al día	140 mg una vez al día.
	• Otros inhibidores potentes del CYP3A • Posaconazol a dosis altas^b	Evitar el uso concomitante y considerar alternativa con menor potencial inhibitorio del CYP3A. Si estos inhibidores serán utilizados a corto plazo (como anti-infecciosos por siete días o menos), interrumpir IMBRUVICA®. Si el beneficio es mayor que el riesgo, y se requiere dosificación a largo plazo con un inhibidor del CYP3A (más de siete días) reducir la dosis de IMBRUVICA® a 140 mg una vez al día el tiempo que dure el uso del inhibidor.
Enfermedad de injerto contra huésped crónica	• Inhibidores leves del CYP3A	420 mg una vez al día. No se requiere ajustar la dosis.
	• Inhibidores moderados del CYP3A	420 mg una vez al día. No se requiere ajustar la dosis.
	• Voriconazol • Posaconazol a dosis menores o iguales a 200 mg en suspensión dos veces al día	280 mg una vez al día.
	• Posaconazol a dosis altas^b	140 mg una vez al día

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	• Otros inhibidores potentes del CYP3A	Evitar el uso concomitante y considerar una alternativa con menor potencial inhibitorio del CYP3A. Si estos inhibidores serán utilizados a corto plazo (como anti-infecciosos por siete días o menos), interrumpir IMBRUVICA®. Si el beneficio es mayor que el riesgo y se requiere dosificación a largo plazo con un inhibidor del CYP3A (más de siete días), reducir la dosis de IMBRUVICA® a 140 mg una vez al día el tiempo que dure el uso del inhibidor.
--	--	---

^a Monitorizar las reacciones adversas a IMBRUVICA® e interrumpir o modificar la dosis según lo recomendado.

^b Posaconazol a dosis altas (posaconazol suspensión 200 mg tres veces al día o 400 mg dos veces al día, posaconazol inyección IV 300 mg una vez al día, posaconazol tableta de liberación retardada 300 mg una vez al día).

Después de la discontinuación de un inhibidor del CYP3A, reanudar la dosis previa de IMBRUVICA®.

Agentes que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de ibrutinib

La administración de IMBRUVICA® con inductores potentes del CYP3A disminuye la concentración plasmática de ibrutinib hasta en un 90%.

Evitar el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A (por ejemplo, carbamazepina, rifampina, fenitoína y hierba de San Juan). Considerar agentes alternativos con menor inducción del CYP3A.

Fármacos que pueden tener sus concentraciones plasmáticas alteradas por acción de ibrutinib

Los estudios in vitro han indicado que ibrutinib es un inhibidor débil reversible del CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4/5 y no muestra inhibición del CYP450 dependiente del tiempo. El metabolito dihidrodiol de ibrutinib es un inhibidor débil del

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2D6. Ibrutinib y el metabolito dihidrodiol son a lo mucho inductores débiles de la isoenzima CYP450 in vitro. Sin embargo, en un estudio de interacción farmacológica en pacientes con neoplasias malignas de células B, una sola dosis de 560 mg de ibrutinib no tuvo un efecto clínicamente significativo en la exposición del sustrato de CYP3A4 midazolam. En el mismo estudio, 2 semanas de tratamiento con 560 mg de ibrutinib al día no tuvieron un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel), el sustrato de CYP3A4 midazolam, ni en el sustrato de CYP2B6 bupropión.

Los estudios in vitro indicaron que ibrutinib no es un sustrato de la P-gp, ni de otros transportadores importantes, excepto del OCT2. El metabolito dihidrodiol y otros metabolitos son sustratos de la P-gp. Ibrutinib es un inhibidor leve de la P-gp y de la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP). No se espera que ibrutinib tenga interacciones fármaco-fármaco sistémicas con sustratos de la P-gp. Sin embargo, no se puede excluir que ibrutinib podría inhibir la P-gp intestinal y la BCRP después de una dosis terapéutica. No se cuenta con datos clínicos disponibles. Para minimizar la interacción potencial en el tracto gastrointestinal, se debe tomar sustratos de la P-gp con estrecho rango terapéutico o sustratos de la BCRP, como la digoxina o el metotrexato, por lo menos 6 horas antes o después de tomar IMBRUVICA®. Ibrutinib también puede inhibir a la BCRP sistemáticamente e incrementar la exposición a fármacos que experimentan un flujo hepático mediado por la BCRP, como la rosuvastatina.

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 reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto versión 21 de enero 2019**
- **Información para prescribir versión 21 de enero 2019**

Nueva dosificación

Posología y administración

Posología

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





IMBRUVICA® debe administrarse por vía oral con un vaso de agua a aproximadamente la misma hora todos los días. Las cápsulas deben tragarse enteras con agua, sin abrirse, romperse ni masticarse. IMBRUVICA® no debe tomarse con jugo de toronja.

La administración de IMBRUVICA® debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento.

Linfoma de células del manto y linfoma de zona marginal

La dosis de IMBRUVICA® recomendada para la LCM o LZM es de 560 mg (es decir, cuatro cápsulas de 140mg) diarios una vez al día, hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento.

Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLC/LLCP) y Macroglobulinemia de Waldenström (MW)

La dosis de IMBRUVICA® recomendada para la LLC/LLCP o MW es de 420 mg (es decir, 3 cápsulas de 140mg) diarios una vez al día, hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento. Para LLC/LLCP, se puede administrar IMBRUVICA® como monoterapia, en combinación con terapia anti-CD20 (rituximab u obinutuzumab), o en combinación con bendamustina y rituximab (BR). Para MW, se puede administrar IMBRUVICA® como monoterapia o en combinación con rituximab. Si desea más información sobre rituximab, BR u obinutuzumab consulte la información de prescripción local correspondiente a rituximab, bendamustina u obinutuzumab. Cuando se administra IMBRUVICA® en combinación con terapia anti-CD20, se recomienda administrar IMBRUVICA® antes de la terapia anti-CD20 cuando se administra en el mismo día.

Enfermedad de injerto contra huésped crónica (EICHc)

La dosis recomendada de IMBRUVICA® para EICHc es de 420 mg una vez al día hasta la progresión de la EICHc, recurrencia de una neoplasia maligna subyacente, o hasta que ya no sea tolerada por el paciente. Cuando un paciente ya no requiere terapia para el tratamiento de EICHc, IMBRUVICA® se debe discontinuar considerando la evaluación médica del paciente de forma individual.

Guía de modificación de la dosis

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las modificaciones de la dosis son necesarias para la administración concomitante de inhibidores moderados y fuertes de enzimas CYP3A, puesto que estos pueden incrementar la exposición a ibrutinib (ver sección Interacciones).

El tratamiento con IMBRUVICA® debe interrumpirse en todo caso de aparición o empeoramiento de toxicidades no hematológicas de grado ≥ 3 , neutropenia de grado 3 o más con infección o fiebre, o toxicidad hematológica de grado 4.

Una vez que los síntomas de toxicidad se hayan resuelto a grado 1 o a los del periodo basal (es decir el paciente se ha recuperado), el tratamiento con IMBRUVICA® puede reiniciarse con la dosis inicial. En caso de que vuelva a producirse toxicidad, disminuya la dosis en una cápsula (es decir, 140 mg diarios). Puede considerarse una segunda disminución de la dosis de 140 mg, según sea necesario. Si las toxicidades persisten o recurren luego de disminuir las dosis dos veces, interrumpa el tratamiento con IMBRUVICA®.

A continuación, se describen las modificaciones de las dosis recomendadas:

Frecuencia de la toxicidad	Modificación de la dosis para LCM/LZM luego de la recuperación	Modificación de la dosis para LLC/LLCP/MW/EICHc luego de la recuperación
Primera	Vuelva a comenzar con 560 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 420 mg todos los días
Segunda	Vuelva a comenzar con 420 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 280 mg todos los días
Tercera	Vuelva a comenzar con 280 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 140 mg todos los días
Cuarta	Interrumpa el tratamiento con IMBRUVICA®	

Dosis omitidas

Si una dosis de IMBRUVICA® no se consume en el momento programado, puede tomarse lo antes posible el mismo día y retomarse el cronograma normal al día siguiente. El paciente no debe tomar cápsulas adicionales para compensar la dosis omitida.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (18 años de edad o menos)

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se han probado ni la eficacia ni la seguridad de IMBRUVICA® en niños.

Insuficiencia renal

Ibrutinib tiene eliminación renal mínima. No se han realizado estudios clínicos específicos en pacientes con insuficiencia renal. Pacientes con insuficiencia renal leve a moderada fueron tratados en los estudios clínicos con IMBRUVICA®. No se requieren ajustes en la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (depuración de creatinina mayor de 30 mL/min). Se debe mantener la hidratación y monitorear los niveles de creatinina sérica en forma periódica. No existe información referida a pacientes con insuficiencia renal severa o en diálisis (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia hepática

Ibrutinib se metaboliza en el hígado. En un estudio sobre la insuficiencia hepática, los datos mostraron un aumento en la exposición a ibrutinib (ver sección Propiedades farmacocinéticas). Para los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A), la dosis recomendada es de 280 mg diarios (dos cápsulas). Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B), la dosis recomendada es de 140 mg diarios (una cápsula). Monitoree a los pacientes para detectar signos de toxicidad por IMBRUVICA® y siga las instrucciones para la modificación de la dosis según se requiera. No se recomienda administrar IMBRUVICA® a pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh clase C).

Nuevas reacciones adversas

Reacciones adversas

En esta sección se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se han considerado razonablemente asociados, en cuanto a su causa, con el uso de ibrutinib, basado en la evaluación exhaustiva de la información disponible sobre acontecimientos adversos. No se puede determinar con fiabilidad una relación causal con ibrutinib en casos individuales. Además, debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco, y es posible que no reflejen las tasas observados en la práctica clínica.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas de estudios integrados en pacientes con neoplasia maligna de célula B

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® en tres estudios de fase 2 (PCYC-1102-CA, PCYC-1104-CA y PCYC-1118E) y siete estudios de fase 3 (PCYC-1112-CA, PCYC-1115-CA, CLL3001, PCYC-1130-CA, MCL3001, PCYC-1127-CA y E1912) que incluyeron 1552 pacientes con neoplasias malignas de la célula B. Los pacientes recibieron IMBRUVICA® hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia en pacientes tratados con IMBRUVICA® con neoplasia maligna de la célula B ($\geq 20\%$) fueron diarrea, neutropenia, dolor musculoesquelético, erupción cutánea, hemorragia (por ejemplo, hematomas), trombocitopenia, náuseas, pirexia, artralgia e infección del tracto respiratorio superior.

Las reacciones adversas más frecuentes de Grado 3/4 ($\geq 5\%$) fueron: neutropenia, linfocitosis, trombocitopenia, neumonía e hipertensión.

Tabla 4: Reacciones adversas reportadas en pacientes tratados con IMBRUVICA® con neoplasia maligna de célula B (n = 1552)

Sistema de clasificación de órgano	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior	20	1
	Infección de la piel*	15	3
	Neumonía*†	14	8
	Sinusitis*	10	1
	Infección del tracto urinario	9	2
	Sepsis*†	4	3
Neoplasia benigna, y no maligna y no especificada	Cáncer de piel distinto del melanoma*	6	1
	Carcinoma de células basales	4	<1

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órgano	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
(incluyendo quistes y pólipos)	Carcinoma de células escamosas	2	<1
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	Neutropenia*	38	29
	Trombocitopenia*	32	9
	Linfocitosis*	19	14
	Leucocitosis	5	4
	Neutropenia febril	4	4
	Síndrome de leucostasis	<1	<1
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hiperuricemia	10	1
	Síndrome de lisis tumoral	1	1
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	19	1
	Mareos	12	<1
Trastornos oculares	Visión borrosa	7	0
Trastornos cardíacos	Fibrilación auricular	7	4
Trastornos vasculares	Hemorragia*†	32	1
	Hematomas*	25	1
	Epistaxis	8	<1
	Petequias	6	0
	Hematoma subdural†	1	<1
	Hipertensión*	18	8
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	42	3
	Náuseas	28	1
	Estreñimiento	16	<1
	Vómito	14	1
	Estomatitis*	14	1
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Erupción cutánea*	35	3
	Eritema	2	0
	Urticaria	1	<1
	Angioedema	<1	<1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético*	37	3
	Artralgia	20	2
	Espasmos musculares	14	<1

Acta No. 15 de 2020 SEM

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



Sistema de clasificación de órgano	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Trastornos generales y problemas en el lugar de administración	Pirexia	22	1
	Edema periférico	18	1
Investigaciones	Creatinina sanguínea incrementada	11	<1

*Incluye términos múltiples de reacciones adversas.

† Incluye eventos con resultado fatal.

Discontinuación y reducción de la dosis debido a las reacciones adversas

De los 1552 pacientes tratados con IMBRUVICA® con neoplasia maligna de la célula B, el 5% discontinuó el tratamiento debido a las reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la discontinuación del tratamiento incluyeron neumonía, fibrilación auricular, trombocitopenia, hemorragia, neutropenia, erupción cutánea y artralgia. Las reacciones adversas que condujeron a la reducción de la dosis se produjeron en el 8% de los pacientes.

Leucostasis

Se han observado casos aislados de leucostasis.

Ancianos

De los 1552 pacientes tratados con IMBRUVICA®, el 52% tenía 65 años de edad o más. Se produjo con más frecuencia neumonía de grado 3 o mayor ($\geq 5\%$) entre los pacientes ancianos tratados con IMBRUVICA® (12% de los pacientes ≥ 65 años de edad frente al 5% de los pacientes < 65 años de edad) y trombocitopenia (12% de los pacientes ≥ 65 años de edad frente al 6% de los pacientes < 65 años de edad).

Linfoma de la zona marginal

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® en un estudio clínico abierto que incluyó 63 pacientes con LZM que recibieron al menos una terapia previa.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia en el estudio de LZM ($\geq 20\%$) fueron fatiga, diarrea, hematomas, dolor musculoesquelético, anemia, hemorragia, erupción cutánea, náuseas, trombocitopenia, artralgia, edema periférico, tos, disnea e infección del tracto respiratorio superior.

Discontinuación y reducción de la dosis debido a las reacciones adversas

El trece por ciento de los pacientes que recibieron IMBRUVICA® en el ensayo de LZM discontinuó el tratamiento debido a las reacciones adversas. Las reacciones adversas que condujeron a la reducción de la dosis ocurrieron en aproximadamente en el 10% de los pacientes.

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 2 a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® con una mediana de la duración de 11.6 meses en el estudio de LZM.

Tabla 2: Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes con LZM tratados con 560 mg de IMBRUVICA®- Estudio 1121 (N = 63)

Sistema de clasificación de órgano	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 - 4 (%)
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior	21	0
	Sinusitis*	19	0
	Bronquitis	11	0
	Neumonía*	11	10
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	Anemia	33	14
	Trombocitopenia*	25	2
	Neutropenia*	8	8
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Disminución del apetito	16	2
	Hiperuricemia	16	0
	Hipoalbuminemia	14	0
	Hipocalemia	13	0
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	16	2
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	19	0
	Cefalea	13	0
Trastornos vasculares	Hemorragia*	30	0
	Hipertensión*	14	5

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órgano	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 - 4 (%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	22	2
	Disnea	21	2
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	43	5
	Náuseas	25	0
	Dispepsia	19	0
	Estomatitis*	17	2
	Dolor abdominal	16	2
	Estreñimiento	14	0
	Dolor abdominal superior	13	0
	Vómitos	11	2
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Hematomas*	41	0
	Erupción cutánea*	29	5
	Prurito	14	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético*	40	3
	Artralgias	24	2
	Espasmos musculares	19	3
Trastornos generales y problemas en el lugar de administración	Fatiga	44	6
	Edema periférico	24	2
	Pirexia	17	2

* Incluye términos múltiples de reacciones adversas.

Enfermedad de injerto contra huésped crónica

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® en un estudio clínico abierto que incluyó 42 pacientes con EICHc después del fracaso de la terapia con corticoesteroides de primera línea y que requirieron terapia adicional

Las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia en el estudio de EICHc ($\geq 20\%$) fueron fatiga, hematomas, diarrea, estomatitis, espasmos musculares, náuseas, hemorragia y neumonía. Se presentó fibrilación auricular de Grado 3 en un paciente (2%).

Discontinuación y reducción de la dosis debido a las reacciones adversas

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El veinticuatro por ciento de los pacientes que recibieron IMBRUVICA® en el ensayo de EICHc discontinuó el tratamiento debido a las reacciones adversas. Las reacciones adversas que condujeron a la reducción de la dosis ocurrieron en el 26% de los pacientes.

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 3 a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® con una mediana de la duración de 4.4 meses en el estudio de EICHc.

Tabla 3: Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes con EICHc tratados con 420 mg de IMBRUVICA®- Estudio 1129 (N = 42)

Sistema de clasificación de órgano	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 - 4 (%)
Infecciones e infestaciones	Neumonía*	21	10
	Infección del tracto respiratorio superior	19	0
	Sepsis*	10	10
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hipocalemia	12	7
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	17	5
Trastornos vasculares	Hemorragia*	26	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	14	0
	Disnea	12	2
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	36	10
	Estomatitis*	29	2
	Náuseas	26	0
	Estreñimiento	12	0
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Hematomas*	41	0
	Erupción cutánea*	12	0

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órgano	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 - 4 (%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares	29	2
	Dolor musculoesquelético*	14	5
Trastornos generales y problemas en el lugar de administración	Fatiga	57	12
	Pirexia	17	5
	Edema periférico	12	0
Lesiones, intoxicación y problemas en el procedimiento	Caída	17	0

* Incluye términos múltiples de reacciones adversas.

Seguridad a largo plazo

Se analizaron los datos de seguridad a largo plazo durante 5 años de 1178 pacientes (LLC/LLCP sin tratamiento previo n = 162, LLC/LLCP refractaria/con recaídas n = 646 y LCM refractaria/con recaídas n = 370) tratados con IMBRUVICA®. La mediana de la duración del tratamiento para LLC/LLCP fue 51 meses (rango, 0.2 a 98 meses) y el 70% y 52% de los pacientes recibieron tratamiento durante más de 2 años y 4 años, respectivamente. La mediana de la duración del tratamiento para LCM fue 11 meses (rango, 0 a 87 meses) y el 31% y 17% de los pacientes recibieron tratamiento durante más de 2 años y 4 años, respectivamente. El perfil de seguridad general conocido de los pacientes expuestos a IMBRUVICA® se mantuvo constante, excepto una prevalencia creciente de hipertensión, sin que se hayan identificado nuevos problemas de seguridad. La prevalencia de hipertensión de grado 3 o mayor fue 4% (año 0-1), 6% (año 1-2), 8% (año 2-3), 9% (año 3-4) y 9% (año 4-5). La incidencia para el período de 5 años fue 11%.

Datos de post-comercialización

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y las descritas anteriormente, se han reportado las siguientes reacciones adversas durante la experiencia posterior a la comercialización (Tabla 4). Debido a que estas

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reacciones fueron informadas de forma voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible realizar estimaciones confiables sobre la frecuencia, ni determinar una relación causal de la exposición al fármaco. Las frecuencias se proporcionan de acuerdo con la siguiente convención:

Muy frecuente	$\geq 1/10$ ($\geq 10\%$)
Frecuente	$\geq 1/100$ y $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$)
Poco frecuente	$\geq 1/1000$ y $< 1/100$ ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$)
Rara	$\geq 1/10000$ y $< 1/1000$ ($\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$)
Muy rara	$< 1/10000$, incluyendo los reportes aislados ($< 0.01\%$).
Desconocido	No se puede estimar a partir de los datos disponibles

En la Tabla 4, las reacciones adversas se describen considerando la categoría de la frecuencia basada en las tasas de reportes espontáneos, cuando se conozcan.

Tabla 4: Reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización por categoría de frecuencia estimadas a partir de tasas de reportes espontáneos

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Categoría de frecuencia
Trastornos cardiacos	
Taquiarritmias ventriculares*†	Frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	
Enfermedad pulmonar intersticial*†	Poco frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Síndrome de lisis tumoral	Muy rara
Trastornos hepatobiliares	
Insuficiencia hepática*	Poco frecuente
Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos	
Angioedema	Muy rara
Eritema	Muy rara
Onicoclasia	Poco frecuente
Paniculitis*	Rara
Síndrome de Stevens-Johnson	Rara
Urticaria	Muy rara
Dermatosis neutrofílica*	Rara
Trastornos del sistema nervioso	

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Neuropatía periférica*	Poco frecuente
Accidente cerebrovascular†	Poco frecuente
Ataque isquémico transitorio	Rara
Accidente cerebrovascular isquémico†	Rara

*Incluye términos múltiples de reacciones adversas.

†Incluye eventos con resultado fatal.

Nuevas interacciones

Interacciones

Ibrutinib se metaboliza principalmente por la enzima citocromo P450 3A4 (CYP3A4).

Agentes que pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de ibrutinib

El uso concomitante de IMBRUVICA® y fármacos que inhiben de forma moderada o potente el CYP3A puede incrementar la exposición a ibrutinib y los inhibidores potentes deberían ser evitados.

Inhibidores potentes del CYP3A

La coadministración del ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A, en 18 sujetos sanos, incrementó la exposición ($C_{\text{máx}}$ y $AUC_{0-\text{último}}$) a ibrutinib en 29 y 24 veces, respectivamente. En un estudio de interacción fármaco-fármaco en pacientes con neoplasias malignas de célula B, la co-administración de voriconazol incrementó la $C_{\text{máx}}$ y el AUC en 6.7 veces y 5.7 veces respectivamente. En estudios clínicos, la exposición máxima observada (AUC) a ibrutinib fue ≤ 2 veces en 37 pacientes tratados con inhibidores leves o moderados del CYP3A, en comparación con la exposición a ibrutinib en 76 pacientes que no fueron tratados concomitantemente con los inhibidores del CYP3A. Los datos de seguridad clínica en 66 pacientes tratados con inhibidores moderados ($n = 47$) o potentes ($n = 19$) del CYP3A no reveló incrementos significativos en las toxicidades. Se puede usar concomitantemente voriconazol y posaconazol con IMBRUVICA® según las dosis recomendadas en la tabla a continuación. Todos los otros inhibidores potentes del CYP3A (por ejemplo, ketoconazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, claritromicina, telitromicina, itraconazol, nefazodona y cobicistat) se deberían evitar y se debería considerar una alternativa con menor potencial inhibitorio del CYP3A. Si el beneficio es mayor que el riesgo y se tiene que usar un inhibidor potente del CYP3A, ver las modificaciones de la dosis recomendada en la tabla a continuación.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inhibidores moderados y leves de CYP3A

En pacientes con neoplasias malignas de célula B, la co-administración de eritromicina, inhibidor del CYP3A, incrementó la C_{max} y el AUC en 3.4 veces y 3.0 veces respectivamente. Si está indicado un inhibidor moderado del CYP3A (por ejemplo, fluconazol, eritromicina, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacino, crizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamilo, amiodarona, dronedarona), reducir la dosis de IMBRUVICA® según las modificaciones de la dosis recomendada en la tabla a continuación.

No se requiere un ajuste de la dosis en combinación con inhibidores leves. Vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad y siga las guías de modificación de la dosis según necesidad. Durante el tratamiento con IMBRUVICA®, evite el consumo de toronjas y naranja amarga ya que contienen inhibidores moderados de la enzima CYP3A (ver sección Posología y forma de administración y Propiedades farmacocinéticas).

Las modificaciones de la dosis recomendada se describen a continuación:

Población de pacientes	Fármaco co-administrado	Dosis recomendada de IMBRUVICA® el tiempo que dure el uso del inhibidor ^a
Neoplasias malignas de célula B	• Inhibidores leves del CYP3A	420 mg o 560 mg una vez al día por indicación. No se requiere ajustar la dosis.
	• Inhibidores moderados del CYP3A	280 mg una vez al día.
	• Voriconazol • Posaconazol a dosis menores o iguales a 200 mg en suspensión dos veces al día	140 mg una vez al día.
	• Otros inhibidores potentes del CYP3A • Posaconazol a dosis altas ^b	Evitar el uso concomitante y considerar alternativa con menor potencial inhibitorio del CYP3A. Si estos inhibidores serán utilizados a corto plazo (como anti-infecciosos)

Acta No. 15 de 2020 SEM

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



		por siete días o menos), interrumpir IMBRUVICA®. Si el beneficio es mayor que el riesgo, y se requiere dosificación a largo plazo con un inhibidor del CYP3A (más de siete días) reducir la dosis de IMBRUVICA® a 140 mg una vez al día el tiempo que dure el uso del inhibidor.
Enfermedad de injerto contra huésped crónica	• Inhibidores leves del CYP3A	420 mg una vez al día. No se requiere ajustar la dosis.
	• Inhibidores moderados del CYP3A	420 mg una vez al día. No se requiere ajustar la dosis.
	• Voriconazol • Posaconazol a dosis menores o iguales a 200 mg en suspensión dos veces al día	280 mg una vez al día.
	• Posaconazol a dosis altas^b	140 mg una vez al día
	• Otros inhibidores potentes del CYP3A	Evitar el uso concomitante y considerar una alternativa con menor potencial inhibitorio del CYP3A. Si estos inhibidores serán utilizados a corto plazo (como anti-infecciosos por siete días o menos), interrumpir IMBRUVICA®. Si el beneficio es mayor que el riesgo y se requiere dosificación a largo plazo con un inhibidor del CYP3A (más de siete días), reducir la dosis de IMBRUVICA® a 140 mg una vez al día el tiempo que dure el uso del inhibidor.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



^a Monitorizar las reacciones adversas a IMBRUVICA® e interrumpir o modificar la dosis según lo recomendado.

^b Posaconazol a dosis altas (posaconazol suspensión 200 mg tres veces al día o 400 mg dos veces al día, posaconazol inyección IV 300 mg una vez al día, posaconazol tableta de liberación retardada 300 mg una vez al día).

Después de la discontinuación de un inhibidor del CYP3A, reanudar la dosis previa de IMBRUVICA®.

Agentes que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de ibrutinib

La administración de IMBRUVICA® con inductores potentes del CYP3A disminuye la concentración plasmática de ibrutinib hasta en un 90%.

Evitar el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A (por ejemplo, carbamazepina, rifampina, fenitoína y hierba de San Juan). Considerar agentes alternativos con menor inducción del CYP3A.

Fármacos que pueden tener sus concentraciones plasmáticas alteradas por acción de ibrutinib

Los estudios in vitro han indicado que ibrutinib es un inhibidor débil reversible del CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4/5 y no muestra inhibición del CYP450 dependiente del tiempo. El metabolito dihidrodiol de ibrutinib es un inhibidor débil del CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2D6. Ibrutinib y el metabolito dihidrodiol son a lo muchos inductores débiles de la isoenzima CYP450 in vitro. Sin embargo, en un estudio de interacción farmacológica en pacientes con neoplasias malignas de células B, una sola dosis de 560 mg de ibrutinib no tuvo un efecto clínicamente significativo en la exposición del sustrato de CYP3A4 midazolam. En el mismo estudio, 2 semanas de tratamiento con 560 mg de ibrutinib al día no tuvieron un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel), el sustrato de CYP3A4 midazolam, ni en el sustrato de CYP2B6 bupropión.

Los estudios in vitro indicaron que ibrutinib no es un sustrato de la P-gp, ni de otros transportadores importantes, excepto del OCT2. El metabolito dihidrodiol y otros metabolitos son sustratos de la P-gp. Ibrutinib es un inhibidor leve de la P-gp y de la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP). No se espera que ibrutinib tenga interacciones fármaco-fármaco sistémicas con sustratos de la P-gp. Sin embargo, no

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



se puede excluir que ibrutinib podría inhibir la P-gp intestinal y la BCRP después de una dosis terapéutica. No se cuenta con datos clínicos disponibles. Para minimizar la interacción potencial en el tracto gastrointestinal, se debe tomar sustratos de la P-gp con estrecho rango terapéutico o sustratos de la BCRP, como la digoxina o el metotrexato, por lo menos 6 horas antes o después de tomar IMBRUVICA®. Ibrutinib también puede inhibir a la BCRP sistemáticamente e incrementar la exposición a fármacos que experimentan un flujo hepático mediado por la BCRP, como la rosuvastatina.

3.1.9.16. METRONIDAZOL SUSPENSION 250 MG/ 5 ML

Expediente : 19906811
Radicado : 20191125409 / 20201012847
Fecha : 23/01/2020
Interesado : Genfar S.A

Composición: Cada 100 mL de suspensión contiene 5 g de Metronidazol Benzoato Micronizado equivalente a Metronidazol

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 presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019015288 emitido mediante Acta No. 24 de 2019 numeral 3.1.9.19, en el sentido de ajustar las contraindicaciones a las aprobadas en el registro sanitario, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

Acta No. 15 de 2020 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 precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para Prescribir Versión CCDS V13 de 26 de Octubre de 2017. Revisión Enero 2018

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 amibiasis 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

Mujer: (uretritis y vaginitis tricomoniásica): 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 tricomoniásica): 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.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Antecedentes de discrasias sanguíneas, enfermedades de 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.

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

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Desórdenes sistema inmune

- Angioedema, shock anafiláctico.

Desórdenes psiquiátricos

- 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

Acta No. 15 de 2020 SEM

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



- 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.

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.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos Auto No. 2019015288 emitido mediante Acta No. 24 de 2019 SEM, numeral 3.1.9.19., 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 CCDS V13 de 26 de Octubre de 2017. Revisión Enero 2018**

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 amibiasis 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

Mujer: (uretritis y vaginitis tricomoniásica): 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. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hombre: (uretritis tricomoníasis): 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

Antecedentes de discrasias sanguíneas, enfermedades de 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.

Nuevas precauciones o advertencias

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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).

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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
- 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

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Mucositis oral, trastornos del gusto, anorexia
- Casos reversibles de pancreatitis
- Lengua decolorada/ Lengua velloso (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.

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.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

3.1.9.17. METRONIDAZOL TABLETAS X 500 MG

Expediente : 29653
Radicado : 20191124529 / 20201012841
Fecha : 23/01/2020
Interesado : Genfar S.A

Composición: Cada tableta contiene 500 mg de Metronidazol Base

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Giardiasis, Tricomoniasis, Amebiasis

Contraindicaciones:

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

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



se considera potencialmente peligroso para humanos. Contiene tartrazina que puede producir reacciones alérgicas, tipo angioedema, asma, urticaria y shock anafiláctico

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019015287 emitido mediante Acta No. 24 de 2019 numeral 3.1.9.18, en el sentido de ajustar las contraindicaciones a las aprobadas en el registro sanitario, 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
- Información para Prescribir Versión CCDS V13 de 26 de Octubre de 2017. Revisión Enero 2018

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 amibiasis 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
Mujer: (uretritis y vaginitis tricomoniásica): 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. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hombre: (uretritis tricomoníasis): 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

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.

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.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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
- 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 descontinuyendo 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

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 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.

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.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos del Auto No. 2019015287 emitido mediante Acta No. 24 de 2019 numeral 3.1.9.18., 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 CCDS V13 de 26 de octubre de 2017. Revisión enero 2018**

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 amibiasis 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

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Tricomoniasis**

Mujer: (uretritis y vaginitis tricomoniásica): 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 tricomoniásica): 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

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

Acta No. 15 de 2020 SEM

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



experimentación, por lo tanto se considera potencialmente peligroso para humanos. Contiene tartrazina que puede producir reacciones alérgicas, tipo angioedema, asma, urticaria y shock anafiláctico.

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 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.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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:

- Desordenes 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

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

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).

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 coadministración 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.

3.1.9.18. TRAMADOL INYECTABLE X 50 MG/ML

Expediente : 53285
Radicado : 20191099243 / 20201034692
Fecha : 27/05/2019
Interesado : Genfar S.A.

Composición: Cada ampolla de 1 mL contiene 50 mg de Tramadol Clorhidrato

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:
Analgésico moderadamente narcótico.

Contraindicaciones:

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad al medicamento y a los analgésicos moderadamente narcóticos de acción central, embarazo y lactancia, pacientes con trastornos renales, hepáticos o shock, depresión respiratoria, cianosis, asma bronquial, menores de 18 años. No administrar conjuntamente con inhibidores de la monoamino oxidasa o que los hayan tomado durante los últimos 14 días. En situaciones de intoxicaciones agudas por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros psicotrópicos. En pacientes con epilepsia que no esté controlada con tratamiento. para el tratamiento del síndrome de abstinencia a opioides. Evítese ejecutar actividades que requieren ánimo vigilante. Contiene alcohol bencílico, por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Tramadol solo puede ser administrado con precaución especial en pacientes con dependencia a opioides que presenten traumatismo craneoencefálico, shock, nivel de consciencia disminuido de origen desconocido, trastornos en el centro respiratorio o de la función respiratoria, o con presión intracraneal elevada. en pacientes especialmente sensibles a opioides, el medicamento sólo debe administrarse con precaución. debe administrarse con la mayor precaución en pacientes con depresión respiratoria, o si se está administrando concomitantemente con algún medicamento depresor del SNC, o si se superan de forma significativa las dosis recomendadas ya que no se puede descartar la posibilidad de que ocurra una depresión respiratoria en estas situaciones. Se han presentado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosis recomendados. Este riesgo puede aumentar si se supera el límite superior de la dosis máxima diaria recomendada de hidrocloruro de tramadol (400 mg).

Adicionalmente, el tramadol puede incrementar el riesgo de que el paciente presente crisis epilépticas si está recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo. Los pacientes epilépticos o susceptibles de presentar crisis epilépticas, sólo deberán ser tratados con tramadol si las circunstancias lo requieren.

Tramadol tiene un potencial de dependencia bajo. Un tratamiento a largo plazo puede inducir tolerancia así como dependencia psíquica y física. En los pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de medicamentos, tramadol sólo debería ser administrado durante períodos cortos y bajo estricto control médico. Tramadol no es un sustituto apropiado en los pacientes con dependencia a opioides porque aunque es un agonista opioide, tramadol no suprime los síntomas del síndrome de abstinencia a la morfina. Cabe mencionar, que para las cápsulas y tabletas que contienen como principio activo clorhidrato de tramadol, la seguridad y eficacia no se ha demostrado en pacientes menores de 18

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



años. tramadol debe ser usado con precaución en pacientes con porfiria aguda debido a que en las pruebas in vitro ha mostrado un riesgo de acumulación de porfirina hepática, lo que podría desencadenar una crisis porfírica.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

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

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019014234 emitido mediante Acta No. 23 de 2019 numeral 3.1.9.24, en el sentido de incluir los centros a los cuales se debe acudir en Colombia en el ítem de sobredosis y ajustar inserto e información para prescribir.

Para lo cual, el interesado manifiesta: Se solicitó por escrito el concepto de la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora sobre los centro a los cuales se debe acudir en Colombia dado que la compañía no tiene información al respecto. Hasta obtener un concepto oficial de la Sala Especializada de Medicamentos, se adicionó la leyenda: “En caso de sobredosis diríjase de inmediato al centro médico mas cercano” en el inserto e información para prescribir.

Adicionalmente, el interesado solicita se apruebe el inserto y la información para prescribir Version 3.0_Rev. Febrero 2020 (COL).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Auto No. 2019014234 emitido mediante Acta No. 23 de 2019 SEM, numeral 3.1.9.24., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir Version 3.0_Rev. Febrero 2020 (COL).

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.9.19. NESINA 12.5 mg

Expediente : 20097598
Radicado : 20191125618 / 20201089109
Fecha : 19/05/2020
Interesado : Takeda S.A.S

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 12.5 mg de Benzoato de Alogliptina equivalente a Alogliptina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

La alogliptina esta 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 sulfonilúrea (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:

Contraindicaciones: hipersensibilidad a los componentes. Advertencias y precauciones: no han existido estudios clínicos que establezcan evidencia concluyente de reducción de riesgo macrovascular con increcina o ningún otro fármaco oral anti-diabético. Se recomiendan dosis más bajas de increcina 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

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020001842 emitido mediante Acta No. 24 de 2019 numeral 3.1.9.3, 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
- Inserto CCDS versión 5.1
- Información para prescribir CCDS versión 5.1

Nueva dosificación

La dosis de 12,5 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 12.5 mg.
- 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).

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 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.

Pacientes mayores

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 precauciones o advertencias

Pancreatitis aguda

Se ha dado informe de eventos de pancreatitis aguda causados por la alogliptina después de la comercialización y se han relacionado con otros inhibidores de la DPP-4. Después de iniciar la toma de alogliptina, se debe observar cuidadosamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de pancreatitis y se debe informar a los pacientes el síntoma característico de la pancreatitis aguda: dolor abdominal persistente e intenso, que puede irradiarse hacia la espalda. 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

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 hepática, posteriores a la comercialización. Los pacientes deben estar en observación en caso de presentarse posibles anormalidades hepáticas. Deben hacerse pruebas hepáticas en pacientes que presenten síntomas que indiquen daño hepático. De encontrarse alguna anormalidad 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 reciben 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 cardíaca

Riesgo de desarrollar o empeorar la falla cardíaca.

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.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Embarazo y lactancia

No hay datos relativos al uso de alogliptina en mujeres embarazadas. Este fármaco puede usarse durante el embarazo sólo si los beneficios son mayores que los riesgos para la madre y el feto.

Se han realizado estudios de desarrollo y reproducción en ratas y conejos con dosis que produjeron exposiciones de aproximadamente 180 y 149 veces, respectivamente, el promedio de exposición humana con la dosis clínica recomendada, y no indicaron que hubiera evidencia de discapacidad en fertilidad y/o daño al feto a causa de la alogliptina. En las ratas embarazadas se observó transferencia placentaria de alogliptina.

Lactancia

Se desconoce si la alogliptina se excreta en la leche materna. La alogliptina no se debe administrar a mujeres en período de lactancia, o ésta se debe suspender si se considera esencial el uso de alogliptina. La alogliptina se secreta en la leche de ratas lactantes en una proporción de 2:1 con el plasma. Se desconoce si la alogliptina se excreta en la leche humana.

Efectos sobre la capacidad de manejo y uso de máquinas

Los datos no sugieren que la alogliptina afecta la capacidad para conducir o manejar maquinaria o la capacidad mental. Sin embargo, se debe advertir a los pacientes con respecto al riesgo de hipoglucemia, especialmente cuando se combina con una sulfonilurea, insulina o terapia combinada con tiazolidindiona más metformina.

Nuevas reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican por el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raros ($< 1/10.000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

A continuación, se enumeran las reacciones adversas observadas en el conjunto de los estudios clínicos pivotaes controlados de fase 3, de alogliptina como monoterapia y como terapia en combinación, en los que participaron 5.659 pacientes.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Infecciones e infestaciones

Infecciones del tracto respiratorio superior: Frecuente

Nasofaringitis: Frecuente

Trastornos del sistema nervioso

Cefalea: Frecuente

Trastornos gastrointestinales

Dolor abdominal: Frecuente

Enfermedad por reflujo gastroesofágico: Frecuente

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Prurito: Frecuente

Erupción: Frecuente

Experiencia postcomercialización

Otras reacciones adversas que han sido notificadas espontáneamente en la etapa postcomercialización.

Trastornos del sistema inmunológico

Hipersensibilidad: No conocida

Trastornos gastrointestinales

Pancreatitis aguda: No conocida

Trastornos hepatobiliares

Disfunción hepática incluida insuficiencia hepática: No conocida

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Enfermedades cutáneas exfoliativas, incluido síndrome de Stevens-Johnson y Eritema multiforme: No conocida

Angioedema: No conocida

Urticaria: No conocida

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





No se observaron interacciones clínicamente significativas (tanto con medicamentos como con alimentos) ni se identificó la necesidad de ajustar la dosis de alogliptina y otros fármacos administrados de manera concomitante.

La alogliptina se excreta principalmente por vía renal. El metabolismo relacionado con el citocromo P450 (CYP) no es relevante. No se observaron interacciones medicamentosas significativas con los sustratos CYP o los inhibidores sometidos a prueba, o con los fármacos excretados por vía renal.

Efectos de otros productos médicos en la alogliptina

Los resultados de los estudios clínicos de interacción también demostraron que no hay efectos clínicos relevantes con gemfibrozil (un inhibidor de CYP2C8/9), fluconazol (un inhibidor de CYP2C9), ketoconazol (a un inhibidor de CYP3A4), ciclosporina (un inhibidor de glucoproteína p), voglibosa (un inhibidor de la alfa glucosidasa), digoxina, metformina, cimetidina, pioglitazona o atorvastatina en la farmacocinética de la alogliptina.

Efectos de la alogliptina en otros productos médicos

Los estudios in vitro sugieren que la alogliptina no inhibe ni induce isoformas CYP 450 en concentraciones alcanzadas con la dosis recomendada de 25 mg de alogliptina. En estudios in vitro, se encontró que la alogliptina no era ni un sustrato ni un inhibidor de transportadores clave asociados con la disposición del fármaco en el riñón: transportador de anión orgánico 1, transportador de anión orgánico 3 o transportador de catión orgánico 2 (OCT-2). Además, los datos clínicos no sugieren la interacción con inhibidores de glucoproteína p o sustratos.

En estudios clínicos, la alogliptina no presentó efectos clínicamente relevantes en la farmacocinética de la cafeína, warfarina (R), pioglitazona, gliburida, tolbutamida, warfarina (S), dextrometorfano, atorvastatina, midazolam, un anticonceptivo oral (noretindrona y etinilestradiol), digoxina, fexofenadina, metformina, o cimetidina, por lo que proporcionaron evidencia in vivo de una baja propensión a causar interacción con sustratos de CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, glucoproteína p y OCT2.

En sujetos sanos, la alogliptina no tuvo efectos sobre el tiempo de protrombina o la Relación Normalizada Internacional cuando se administró de forma concomitante con warfarina.

Combinación con otros productos médicos antidiabetes

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los resultados de los estudios con metformina, pioglitazona (tiazolidinediona), voglibosa (inhibidor de la alfa-glucosidasa) y gliburida (sulfonilurea) no mostraron interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en Auto No. 2020001842 emitido mediante Acta No. 24 de 2019 SEM, numeral 3.1.9.3., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto CCDS versión 5.1**
- **Información para prescribir CCDS versión 5.1**

Nueva dosificación

La dosis de 12,5 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 12.5 mg.
- 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

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 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.

Pacientes mayores

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 precauciones o advertencias

Pancreatitis aguda

Se ha dado informe de eventos de pancreatitis aguda causados por la alogliptina después de la comercialización y se han relacionado con otros inhibidores de la DPP-4. Después de iniciar la toma de alogliptina, se debe observar cuidadosamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de pancreatitis y se debe informar a los pacientes el síntoma característico de la pancreatitis aguda: dolor abdominal persistente e intenso, que puede irradiarse hacia la espalda. 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

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 hepática, 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 reciben 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 cardíaca

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Riesgo de desarrollar o empeorar la falla cardíaca.

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.

Embarazo y lactancia

No hay datos relativos al uso de alogliptina en mujeres embarazadas. Este fármaco puede usarse durante el embarazo sólo si los beneficios son mayores que los riesgos para la madre y el feto.

Se han realizado estudios de desarrollo y reproducción en ratas y conejos con dosis que produjeron exposiciones de aproximadamente 180 y 149 veces, respectivamente, el promedio de exposición humana con la dosis clínica recomendada, y no indicaron que hubiera evidencia de discapacidad en fertilidad y/o daño al feto a causa de la alogliptina. En las ratas embarazadas se observó transferencia placentaria de alogliptina.

Lactancia

Se desconoce si la alogliptina se excreta en la leche materna. La alogliptina no se debe administrar a mujeres en período de lactancia, o ésta se debe suspender si se considera esencial el uso de alogliptina. La alogliptina se secreta en la leche de ratas lactantes en una proporción de 2:1 con el plasma. Se desconoce si la alogliptina se excreta en la leche humana.

Efectos sobre la capacidad de manejo y uso de máquinas

Los datos no sugieren que la alogliptina afecta la capacidad para conducir o manejar maquinaria o la capacidad mental. Sin embargo, se debe advertir a los pacientes con respecto al riesgo de hipoglucemia, especialmente cuando se combina con una sulfonilurea, insulina o terapia combinada con tiazolidindiona más metformina.

Nuevas reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican por el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$);

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

muy raros ($<1/10.000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

A continuación, se enumeran las reacciones adversas observadas en el conjunto de los estudios clínicos pivotaes controlados de fase 3, de alogliptina como monoterapia y como terapia en combinación, en los que participaron 5.659 pacientes.

Infecciones e infestaciones

Infecciones del tracto respiratorio superior: Frecuente

Nasofaringitis: Frecuente

Trastornos del sistema nervioso

Cefalea: Frecuente

Trastornos gastrointestinales

Dolor abdominal: Frecuente

Enfermedad por reflujo gastroesofágico: Frecuente

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Prurito: Frecuente

Erupción: Frecuente

Experiencia postcomercialización

Otras reacciones adversas que han sido notificadas espontáneamente en la etapa postcomercialización.

Trastornos del sistema inmunológico

Hipersensibilidad: No conocida

Trastornos gastrointestinales

Pancreatitis aguda: No conocida

Trastornos hepato biliares

Disfunción hepática incluida insuficiencia hepática: No conocida

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Enfermedades cutáneas exfoliativas, incluido síndrome de Stevens-Johnson y

Eritema multiforme: No conocida

Angioedema: No conocida

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





Urticaria: No conocida

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se observaron interacciones clínicamente significativas (tanto con medicamentos como con alimentos) ni se identificó la necesidad de ajustar la dosis de alogliptina y otros fármacos administrados de manera concomitante.

La alogliptina se excreta principalmente por vía renal. El metabolismo relacionado con el citocromo P450 (CYP) no es relevante. No se observaron interacciones medicamentosas significativas con los sustratos CYP o los inhibidores sometidos a prueba, o con los fármacos excretados por vía renal.

Efectos de otros productos médicos en la alogliptina

Los resultados de los estudios clínicos de interacción también demostraron que no hay efectos clínicos relevantes con gemfibrozil (un inhibidor de CYP2C8/9), fluconazol (un inhibidor de CYP2C9), ketoconazol (a un inhibidor de CYP3A4), ciclosporina (un inhibidor de glucoproteína p), voglibosa (un inhibidor de la alfa-glucosidasa), digoxina, metformina, cimetidina, pioglitazona o atorvastatina en la farmacocinética de la alogliptina.

Efectos de la alogliptina en otros productos médicos

Los estudios in vitro sugieren que la alogliptina no inhibe ni induce isoformas CYP 450 en concentraciones alcanzadas con la dosis recomendada de 25 mg de alogliptina. En estudios in vitro, se encontró que la alogliptina no era ni un sustrato ni un inhibidor de transportadores clave asociados con la disposición del fármaco en el riñón: transportador de anión orgánico 1, transportador de anión orgánico 3 o transportador de catión orgánico 2 (OCT-2). Además, los datos clínicos no sugieren la interacción con inhibidores de glucoproteína p o sustratos.

En estudios clínicos, la alogliptina no presentó efectos clínicamente relevantes en la farmacocinética de la cafeína, warfarina (R), pioglitazona, gliburida, tolbutamida, warfarina (S), dextrometorfano, atorvastatina, midazolam, un anticonceptivo oral (noretindrona y etinilestradiol), digoxina, fexofenadina, metformina, o cimetidina, por

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



lo que proporcionaron evidencia in vivo de una baja propensión a causar interacción con sustratos de CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, glucoproteína p y OCT2.

En sujetos sanos, la alogliptina no tuvo efectos sobre el tiempo de protrombina o la Relación Normalizada Internacional cuando se administró de forma concomitante con warfarina.

Combinación con otros productos médicos antidiabetes

Los resultados de los estudios con metformina, pioglitazona (tiazolidinediona), voglibosa (inhibidor de la alfa-glucosidasa) y gliburida (sulfonilurea) no mostraron interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes.

3.1.9.20. LIPITOR® TABLETAS 10 MG LIPITOR® TABLETAS 20 MG LIPITOR® TABLETAS 40 MG LIPITOR® TABLETAS 80 MG

Expediente : 212446 / 212444 / 19919867 / 19935527
Radicado : 20191101519 / 20201098616
20191101528 / 20201098352
20191101531 / 20201099575
20191101534 / 20191098639
Fecha : 04/06/2020 // 04/06/2020 // 08/06/2020 // 04/04/2020
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 10 mg de Atorvastatina Calcica equivalente a Atorvastatina Base
- Cada tableta recubierta contiene 20 mg de Atorvastatina Calcica equivalente a Atorvastatina Base
- Cada tableta recubierta contiene 40 mg de Atorvastatina Calcica equivalente a Atorvastatina Base
- Cada tableta recubierta contiene 80 mg de Atorvastatina Calcica equivalente a Atorvastatina Base

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

La atorvastatina está indicada como coadyuvante de la dieta en el manejo de las dislipoproteinemias. Útil en pacientes con múltiples factores de riesgo para enfermedad cardíaca coronaria, las cuales pueden incluir diabetes mellitus, historia de trombosis u otra enfermedad cerebro vascular o enfermedad cardíaca coronaria asintomática, para disminuir el riesgo de infarto de miocardio no fatal y trombosis no fatal.

Atorvastatina también está indicada para la reducción del colesterol total y colesterol ldl en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica y heterocigótica. Reduce el riesgo de infarto del miocardio no fatal, eventos cerebrales fatales y no fatales, angina, procedimientos de revascularización y necesidad de hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva en adultos con enfermedad coronaria clínicamente evidente, con niveles de colesterol controlado. Está indicada en pacientes con enfermedad vascular periférica o enfermedad cardíaca coronaria asintomática para disminuir el riesgo de infarto al miocardio no fatal y trombosis no fatal. Uso pediátrico para niños mayores de 6 años.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones: hipersensibilidad a sus componentes, enfermedad hepática o elevación persistente de las transaminasas séricas (más de tres veces el límite normal superior), embarazo y lactancia.

Advertencias: utilícese con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática y/o que consuman cantidades sustanciales de alcohol. Pacientes con niveles elevados de cpk o sospecha de miopatía. No se recomienda el uso concomitante con ácido fusídico. Las mujeres de edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo adecuado y no tener planes de quedar embarazadas.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta a los Autos No. 2020002344, 2020001763, 2020001764 y 2020001765 emitidos mediante Acta No. 25 de 2019 numeral 3.1.9.9, 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

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de interacciones
- Modificación de reacciones adversas
- Información para prescribir CDS versión 19.0 de Abril 05 de 2019
- Resumen de contraindicaciones y advertencias para caja

Nueva dosificación

Posología y Método de Administración.

Generales.

Antes de instituir un tratamiento con atorvastatina, se debe intentar controlar la hipercolesterolemia con dieta apropiada, ejercicio y disminución de peso en los pacientes obesos, así como tratar los problemas médicos subyacentes. Durante el tratamiento con atorvastatina, el paciente debe mantener una dieta de disminución del colesterol estándar.

El rango de dosis es de 10 mg a 80 mg, una vez al día. Las dosis se pueden administrar en cualquier momento del día, con o sin alimentos. Las dosis inicial y de mantenimiento se deben individualizar, de acuerdo con los niveles basales de C-LDL, el objetivo del tratamiento y la respuesta del paciente. Después del inicio o titulación de la atorvastatina, los niveles de lípidos deben ser analizados durante las 2 a 4 semanas siguientes, ajustando la dosis de acuerdo con los resultados.

Hipercolesterolemia Primaria e Hiperlipidemia Combinada (Mixta). La mayoría de los pacientes se controlan con 10 mg de atorvastatina una vez al día. Una respuesta terapéutica es evidente en el lapso de 2 semanas, y la respuesta máxima se alcanza usualmente en el lapso de 4 semanas. Esta respuesta se mantiene durante el tratamiento crónico.

Hipercolesterolemia Familiar Homocigota.

En un estudio de uso compasivo de pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota, la mayoría de los pacientes respondieron a 80 mg de atorvastatina, con más de 15% de disminución del C-LDL (18%-45%).

Dislipidemias Graves en Niños.

Para pacientes de 10 años y mayores, la dosis de inicio recomendada es 10 mg de atorvastatina una vez al día. La dosis se puede aumentar hasta 80 mg al día, de acuerdo

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con la respuesta y la tolerabilidad. Las dosis se deben individualizar de acuerdo con el objetivo de la terapia recomendado.

Se debe hacer ajustes con intervalos de 4 semanas o más.

La experiencia en pacientes pediátricos menores de 10 años de edad se deriva de estudios abiertos.

Uso en Pacientes con Insuficiencia Hepática.

Vease la sección 4.3 Contraindicaciones y la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso.

Uso en Pacientes con Insuficiencia Renal.

La enfermedad renal no influye sobre las concentraciones plasmáticas o la reducción de los niveles del C-LDL con la atorvastatina. Por lo tanto, no se requiere ajuste de dosis.

Uso en Ancianos.

No se observaron diferencias en la seguridad, se observó eficacia en el logro de las metas de tratamiento hipolipemiante, entre los pacientes de edad avanzada y la población en general.

Uso en Combinación con Otros Compuestos Medicinales.

En los casos en los que es necesaria la co-administración de atorvastatina con ciclosporina, telaprevir o la combinación de tipranavir/ritonavir, o glecaprevir/pibrentasvir la dosis de atorvastatina no debe exceder los 10 mg.

El uso de atorvastatina no está recomendado en pacientes que toman letermovir coadministrado con ciclosporina.

También se han observado interacciones medicamentosas farmacocinéticas que tienen como consecuencia una mayor concentración sistémica de atorvastatina con otros inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir/ritonavir y nelfinavir), el inhibidor de la proteasa de la hepatitis C (VHC) (boceprevir, elbasvir/grasoprevir, simeprevir), la claritromicina, itraconazol y el letermovir.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe tener precaución al prescribir atorvastatina de forma concomitante y se recomienda realizar una evaluación clínica adecuada para asegurar que se emplee la menor dosis necesaria de atorvastatina

Nuevas contraindicaciones

La atorvastatina esta contraindicada en pacientes que tengan:

Hipersensibilidad a algun componente de este medicamento, Enfermedad hepática activa, antigua o aumentos persistentes inexplicados de las transaminasas séricas, que excedan tres veces el límite superior normal (LSN), O en quienes esten:

Embarazadas, amamantando o sean fértiles y no esten utilizando medidas anticonceptivas adecuadas. La atorvastatina solo se le debe administrar a mujeres en edad fértil, si es altamente improbable que conciban y han sido informadas de los peligros potenciales para el feto.

Ademas, pacientes que tengan un consumo importante de alcohol.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales para su uso.

Efectos Hepáticos.

Igual que con otros agentes hipolipemiantes de clase de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, después del tratamiento con atorvastatina se han reportado elevaciones moderadas de las transaminasas séricas ($> 3 \times \text{LSN}$). La función hepática fue monitoreada en estudios clínicos de atorvastatina previos y posteriores a su comercialización, administrada en dosis de 10 mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg.

En el 0,7% de los pacientes que recibieron la atorvastatina en esos estudios clínicos, se presentaron elevaciones persistentes de las transaminasas séricas ($> 3 \times \text{LSN}$ en dos o más ocasiones). La incidencia de dichas anomalías fue de 0,2%, 0,2%, 0,6% y 2,3%, para las dosis de 10 mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg, respectivamente. Generalmente las elevaciones no estuvieron asociadas con ictericia u otros signos o síntomas clínicos.

Cuando se redujo la dosis de atorvastatina, o se interrumpio o descontinuo el tratamiento con el fármaco, las concentraciones de las transaminasas volvieron a los niveles

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pretratamiento. La mayoría de los pacientes continuaron el tratamiento con una dosis menor de atorvastatina, sin secuelas.

Antes de iniciar el tratamiento y después en forma periódica, se deben efectuar exámenes de función hepática. A los pacientes que presenten cualquier signo o síntoma que sugiera un daño hepático, se les deben practicar exámenes de función hepática. Los pacientes que presenten niveles elevados de transaminasas, deben ser monitoreados hasta que la(s) anomalía(s) se resuelva(n). Si persiste la elevación de ALAT o la ASAT $>3 \times \text{LSN}$, se recomienda reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con atorvastatina. La atorvastatina puede causar un aumento en las transaminasas.

La atorvastatina se debe emplear con precaución en pacientes que consuman cantidades sustanciales de alcohol y/o tengan una historia de enfermedad hepática. La enfermedad hepática activa o las elevaciones persistentes e inexplicables de las transaminasas, constituyen contraindicaciones para el uso de la atorvastatina.

Efectos Musculoesqueléticos.

Se ha reportado mialgia en pacientes tratados con atorvastatina. La miopatía, definida como dolor o debilidad muscular, en conjunto con un incremento en los valores de la creatinina fosfoquinasa (CPK) en $> 10 \times \text{LSN}$, debe ser tomada en cuenta en cualquier paciente con mialgias difusas, sensibilidad o debilidad muscular, y/o elevación marcada de la CPK. Los pacientes deben ser advertidos de que deben reportar inmediatamente cualquier aparición de dolor, hipersensibilidad o debilidad muscular inexplicados, especialmente si están acompañados por malestar general o fiebre. El tratamiento con atorvastatina se debe discontinuar si se presentan niveles marcadamente elevados de la CPK o si se diagnostica, o se sospecha una miopatía. El riesgo de una miopatía aumenta con la administración concurrente de medicamentos que incrementen la concentración sistémica de Atorvastatina. Muchos de estos fármacos inhiben el metabolismo del citocromo P450-3A4 (CYP 3A4), y/o el transporte de fármacos. CYP-3A4 es la principal isoenzima hepática involucrada en la biotransformación de la atorvastatina. Los médicos que consideren la posibilidad de un tratamiento combinado con atorvastatina y derivados del ácido fibrótico, eritromicina, fármacos inmunosupresores, antimicóticos azólicos, Inhibidores de la proteasa VIH/VHC, letermovir, o dosis de modificación de lípidos de niacina, deben sopesar cuidadosamente los beneficios y riesgos potenciales y vigilar estrechamente a los pacientes para determinar la posible presencia de signos y síntomas de dolor, hipersensibilidad anormal o debilidad muscular, especialmente durante los meses iniciales de tratamiento y durante cualquier período de ajuste incremental de la dosis de cualquiera de los fármacos. Por lo tanto, dosis bajas de inicio y mantenimiento de atorvastatina también

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



deben considerarse cuando se toma concomitante con los fármacos anteriormente mencionados. No se recomienda el uso concomitante de atorvastatina y ácido fusídico, por lo tanto se aconseja la suspensión temporal de la atorvastatina durante la terapia con ácido fusídico. En estas situaciones se deberían considerar determinaciones periódicas de la CPK, aunque no hay seguridad de que con dicho monitoreo se vaya a prevenir la aparición de miopatía severa. La atorvastatina puede causar un aumento de la CPK.

Al igual que para otros fármacos de esta clase, se han reportado casos raros de rabdomiolisis con insuficiencia renal aguda, secundaria a mioglobinuria. Los antecedentes de insuficiencia renal pueden ser un factor de riesgo para el desarrollo de rabdomiolisis.

Estos pacientes necesitan una vigilancia más estrecha de los efectos en el músculo esquelético. El tratamiento con atorvastatina debe ser suspendido temporalmente o discontinuado, en cualquier paciente con una afección aguda seria que sugiera una miopatía o implique un factor de riesgo que predisponga al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a la rabdomiolisis (por ejemplo, infección aguda severa, hipotensión, cirugía mayor, trauma, trastornos metabólicos, endocrinos y electrolíticos severos y convulsiones incontroladas).

Accidente Cerebrovascular Hemorrágico.

Un análisis post-hoc de un estudio clínico en 4.731 pacientes sin enfermedad cardíaca coronaria (ECC), que tuvieron una enfermedad cerebrovascular (ECV) o ataque isquémico transitorio (AIT) en los seis meses previos, y se inició 80 mg de atorvastatina, mostró una mayor incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico en el grupo atorvastatina 80 mg, en comparación con placebo (55 atorvastatina vs. 33 placebo). En los pacientes con accidente cerebrovascular hemorrágico al ingresar, hubo aparentemente un mayor riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico recurrente (7 atorvastatina vs. 2 placebo). Sin embargo, en los pacientes tratados con atorvastatina 80 mg hubo menos accidentes cerebrovasculares de cualquier tipo (265 vs. 311) y menos eventos de ECC (123 vs. 204).

Función Endocrina.

Se han reportado aumentos en las concentraciones de hemoglobina A1c (HbA1c) y de glucosa sérica en ayunas con inhibidores de la reductasa 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMGCoA), incluida atorvastatina. Sin embargo, el riesgo de hiperglucemia se compensa por la reducción del riesgo vascular con estatinas.

Nuevas interacciones

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.

El riesgo de miopatía durante el tratamiento con medicamentos inhibidores de la HMG-CoA reductasa, aumenta con la administración concurrente de ciclosporina, derivados del ácido fibrótico, niacina en dosis modificadoras de lípidos o inhibidores del transportador del CYP 3A4 (por ejemplo, eritromicina y antimicóticos azólicos).

Inhibidores del CYP 3A4.

La atorvastatina es metabolizada por el CYP 3A4. La administración concomitante de atorvastatina con inhibidores del CYP 3A4 puede resultar en aumentos de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. La magnitud de la interacción y potenciación de los efectos depende de la variabilidad del efecto sobre el CYP 3A4.

Eritromicina/Claritromicina: La coadministración de atorvastatina con eritromicina (500 mg cuatro veces al día) o claritromicina (500 mg dos veces al día), inhibidores conocidos del citocromo 3A4, se asocia con concentraciones plasmáticas más altas de atorvastatina.

Inhibidores de proteasa: La administración conjunta de atorvastatina con inhibidores de proteasa, conocidos inhibidores del citocromo 3A4, se asocia con concentraciones plasmáticas de atorvastatina aumentadas.

Clorhidrato de diltiazem: La coadministración de atorvastatina (40mg) con diltiazem (240mg), se asocia con concentraciones plasmáticas más altas de atorvastatina.

Cimetidina: Se condujo un estudio de interacción de atorvastatina con cimetidina, y no se evidenciaron interacciones clínicamente significativas.

Itraconazol: La administración concomitante de atorvastatina (20 a 40 mg) con itraconazol (200 mg) fue asociada con un incremento en el área bajo la curva (ABC) de atorvastatina.

Jugo de toronja: Contiene uno o más componentes que inhiben CYP3A4 y pueden producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, especialmente con consumo excesivo de este jugo (>1,2 L/día).

Inhibidores de transportadores.

La Atorvastatina es un sustrato de los transportadores hepáticos.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administracion concomitante de Atorvastatina 10 mg y ciclosporina 5.2 mg/kg/dia resulto en un incremento en la exposicion a la Atorvastatina (relacion de ABC: 8.7). La ciclosporina es un inhibidor del polipeptido transportador de aniones organicos 1B1 (OATP1B1), OATP1B3 , proteina de resistencia a multiples medicamentos 1 (MDR1), y la proteina de resistencia del cancer de mama (BCRP por sus siglas en ingles), asi como del CYP3A4, de esta manera este incrementa su exposicion a la Atorvastatina. No exceder los 10 mg de Atorvastatina por dia.

Glecaprevir y pibrentasvir son inhibidores de OATP1B1, OATP1B3, MDR1 y BCRP, de esta manera estos incrementan la exposicion a la Atorvastatina. No exceder los 10 mg de Atorvastatina por dia.

La administracion concomitante de atorvastatina 20 mg y letermovir 480 mg diariamente, resulto en un incremento en la exposicion a atorvastatina (relacion de ABC; 3.29).

Letermovir inhibe los transportadores de eflujo P-gp, BCRP, MRP2, OAT2 y el transportador hepatico OATP1B1/1B3, de esta manera incrementa la exposicion a la atorvastatina. No exceder 20 mg de atorvastatina diariamente.

La magnitud de las interacciones medicamentosas mediadas por CYP3A y OATP1B1 / 1B3 en medicamentos administrados conjuntamente puede ser diferente cuando letermovir se administra junto con ciclosporina. No se recomienda el uso de atorvastatina en pacientes que toman letermovir coadministrado con ciclosporina.

Elbasvir y grazoprevir son inhibidores de OATP1B1, OATP1B3, MDR1 y BCRP, de esta manera estos incrementan la exposicion a la Atorvastatina. Use con precaucion y en la menor dosis necesaria.

Inductores del CYP 3A4.

La administracion concomitante de atorvastatina con inductores del CYP 3A4 (p.ej. efavirenz, rifampicina), puede resultar en disminuciones variables en las concentraciones plasmaticas de atorvastatina. Debido al mecanismo de interaccion dual de la rifampicina, (inducccion del CYP3A4 e inhibicion del transportador de captacion por el hepatocito OATP1B1), se recomienda la administracion simultanea de atorvastatina con rifampicina, ya que la demora de la administracion de la atorvastatina despues de la administracion de la rifampicina se ha asociado con una reduccion significativa de las concentraciones plasmaticas de atorvastatina.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Antiácidos: La coadministración de atorvastatina con una suspensión antiácida oral, conteniendo hidróxidos de magnesio y aluminio, disminuyó las concentraciones plasmáticas de la atorvastatina en (relación ABC; 0.66 sin embargo, la reducción del colesterol LDL no se alteró).

Antipirina: Dado que la atorvastatina no afecta la farmacocinética de la antipirina, no se esperan interacciones con otros fármacos que son metabolizados por las mismas isoenzimas del citocromo.

Colestipol: Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina fueron más bajas (relación de concentración: 0.74), cuando se administró el colestipol con la atorvastatina. Sin embargo, los efectos sobre los lípidos fueron mayores cuando se coadministraron la atorvastatina y el colestipol, que cuando se administró cada fármaco solo.

Digoxina: Cuando se administraron conjuntamente dosis múltiples de digoxina y 10 mg de atorvastatina, las concentraciones plasmáticas de digoxina en estado de equilibrio no resultaron afectadas. Sin embargo, las concentraciones de digoxina aumentaron (relación ABC: 1.15), después de su administración con 80 mg de atorvastatina al día. Los pacientes que estén tomando digoxina, deben ser monitoreados apropiadamente.

Azitromicina: La administración conjunta de atorvastatina (10 mg una vez al día) con azitromicina (500 mg una vez al día), no produjo alteración de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina.

Anticonceptivos Orales: La administración conjunta de atorvastatina con anticonceptivos que contienen noretindrona y etinil estradiol, aumentó el área bajo la curva de concentración vs. tiempo (ABC) de la noretindrona (relación de ABC: 1.28) y del etinil estradiol (relación ABC: 1.19). Estos aumentos se deben tener en cuenta, cuando se seleccione un anticonceptivo oral para una mujer que este tomando atorvastatina.

Warfarina: Se realizó un estudio de interacción de atorvastatina con warfarina y no se evidenciaron interacciones clínicamente significativas.

Colchicina: Aunque no se han conducido estudios de interacción con atorvastatina y colchicina, se han reportado casos de miopatía con atorvastatina coadministrada con colchicina y deberá tenerse precaución cuando se prescribe atorvastatina con colchicina.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Amlodipino: En un estudio de interacción fármaco-fármaco en sujetos sanos, la coadministración de atorvastatina 80 mg con amlodipino 10 mg resultó en un aumento en la exposición a atorvastatina (relación ABC: 1.18), lo cual no fue clínicamente significativo.

Ácido fusídico: Aunque no se han realizado estudios de interacción con atorvastatina y ácido fusídico, existe un mayor riesgo de rabdomiolisis en pacientes que reciben una combinación de estatinas, incluyendo atorvastatina, y ácido fusídico. El mecanismo de esta interacción no se conoce. En pacientes en los que se considera esencial el uso de ácido fusídico sistémico, debe interrumpirse el tratamiento con estatinas durante toda la duración del tratamiento de ácido fusídico. El tratamiento con estatinas puede ser reintroducido siete días después de la última dosis de ácido fusídico.

En circunstancias excepcionales, cuando se necesita ácido fusídico sistémico prolongado, por ejemplo, para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de la administración concomitante de atorvastatina y ácido fusídico solo debe considerarse en un análisis caso a caso y bajo estrecha supervisión médica. El paciente debe ser informado de acudir inmediatamente al médico si experimenta algún síntoma de debilidad muscular, dolor o sensibilidad.

Otros Tratamientos Concomitantes: En estudios clínicos, la atorvastatina ha sido utilizada concomitantemente con agentes antihipertensivos y tratamiento de reemplazo estrogénico, sin evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas. No se han efectuado estudios de interacción con agentes específicos.

Nuevas reacciones adversas

Efectos Indeseables.

Generalmente, la atorvastatina es bien tolerada. En general, las reacciones adversas han sido leves y transitorias. En la base de datos de estudios clínicos de atorvastatina controlados con placebo compuesta por 16.066 (8755 Lipitor frente a 7311 placebo) pacientes tratados durante una mediana de 53 semanas, 5,2% de los pacientes de atorvastatina suspendieron a causa de reacciones adversas en comparación con 4,0% de los pacientes de placebo.

Los efectos adversos más frecuentes ($\geq 1\%$) que se pueden asociar con el tratamiento con atorvastatina, reportados en pacientes participantes en estudios clínicos controlados con placebo incluyen:

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infecciones e infestaciones: nasofaringitis.
Trastornos del metabolismo y la nutrición: hiperglucemia.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: dolor faringo-laríngeo, epistaxis.
Trastornos gastrointestinales: diarrea, dispepsia, náusea, flatulencia.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artralgia, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético, espasmos musculares, mialgia, inflamación articular.

Investigaciones: Anormalidades de las pruebas de función hepática, aumento de la Creatin fosfoquinasa en sangre.

Otros efectos adversos informados en estudios clínicos de atorvastatina controlados con placebo incluyen:

Trastornos psiquiátricos: pesadillas.
Trastornos oculares: visión borrosa.
Trastornos del oído y el laberinto: tinnitus.
Trastornos gastrointestinales: malestar abdominal, eructos.
Trastornos hepatobiliares: hepatitis, colestasis.
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: urticaria.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: fatiga muscular, dolor en el cuello.
Trastornos generales y problemas del sitio de administración: malestar general, pirexia.
Investigaciones: leucocituria.

No todos los efectos listados antes, han sido asociados causativamente con el tratamiento con atorvastatina.

Pacientes Pediátricos.

Los pacientes tratados con atorvastatina tuvieron un perfil de experiencias adversas generalmente similar al de pacientes tratados con placebo, las experiencias adversas más frecuentes observadas en los dos grupos, sin importar la valoración de causalidad, fueron infecciones.

No se observó ningún efecto significativo a nivel clínico en el crecimiento y maduración sexual en un estudio de 3 años, en niños de 6 años y mayores, basados en la evaluación de la maduración general y el desarrollo, evaluación de la escala de Tanner, y mediciones de altura y peso. El perfil de seguridad y tolerabilidad en pacientes pediátricos fue similar al perfil de seguridad conocido de atorvastatina en pacientes adultos.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Experiencia post-comercialización.

En la experiencia post-comercialización, se han reportado los siguientes efectos adversos adicionales con la atorvastatina:

Trastornos de la sangre y el sistema linfático: trombocitopenia,
Trastornos del sistema inmunológico: reacciones alérgicas (incluyendo anafilaxis),
Lesiones, envenenamiento o complicaciones al procedimiento: ruptura de tendón,
Trastornos del metabolismo y la nutrición: aumento de peso,
Trastornos del sistema nervioso: hipoestesia, amnesia, mareo, disgeusia,
Trastornos gastrointestinales: pancreatitis,
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica, eritema multiforme, angioedema, erupciones ampulosas,
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: rabdomiolisis, miopatía necrotizante inmunomediada, artralgia, miositis, dolor de espalda,
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: dolor precordial, edema periférico, fatiga.

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**

Nueva dosificación

Posología y Método de Administración.

Generales.

Antes de instituir un tratamiento con atorvastatina, se debe intentar controlar la hipercolesterolemia con dieta apropiada, ejercicio y disminución de peso en los pacientes obesos, así como tratar los problemas médicos subyacentes. Durante el tratamiento con atorvastatina, el paciente debe mantener una dieta de disminución del colesterol estandar.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El rango de dosis es de 10 mg a 80 mg, una vez al día. Las dosis se pueden administrar en cualquier momento del día, con o sin alimentos. La dosis inicial y de mantenimiento se deben individualizar, de acuerdo con los niveles basales de C-LDL, el objetivo del tratamiento y la respuesta del paciente. Después del inicio o titulación de la atorvastatina, los niveles de lípidos deben ser analizados durante las 2 a 4 semanas siguientes, ajustando la dosis de acuerdo con los resultados.

Hipercolesterolemia Primaria e Hiperlipidemia Combinada (Mixta). La mayoría de los pacientes se controlan con 10 mg de atorvastatina una vez al día. Una respuesta terapéutica es evidente en el lapso de 2 semanas, y la respuesta máxima se alcanza usualmente en el lapso de 4 semanas. Esta respuesta se mantiene durante el tratamiento crónico.

Hipercolesterolemia Familiar Homocigota.

En un estudio de uso compasivo de pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota, la mayoría de los pacientes respondieron a 80 mg de atorvastatina, con más de 15% de disminución del C-LDL (18%-45%).

Dislipidemias Graves en Niños.

Para pacientes de 10 años y mayores, la dosis de inicio recomendada es 10 mg de atorvastatina una vez al día. La dosis se puede aumentar hasta 80 mg al día, de acuerdo con la respuesta y la tolerabilidad. Las dosis se deben individualizar de acuerdo con el objetivo de la terapia recomendado.

Se debe hacer ajustes con intervalos de 4 semanas o más.

La experiencia en pacientes pediátricos menores de 10 años de edad se deriva de estudios abiertos.

Uso en Pacientes con Insuficiencia Hepática.

Vease la sección 4.3 Contraindicaciones y la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso.

Uso en Pacientes con Insuficiencia Renal.

La enfermedad renal no influye sobre las concentraciones plasmáticas o la reducción de los niveles del C-LDL con la atorvastatina. Por lo tanto, no se requiere ajuste de dosis.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Uso en Ancianos.

No se observaron diferencias en la seguridad, se observó eficacia en el logro de las metas de tratamiento hipolipemiante, entre los pacientes de edad avanzada y la población en general.

Uso en Combinación con Otros Compuestos Medicinales.

En los casos en los que es necesaria la co-administración de atorvastatina con ciclosporina, telaprevir o la combinación de tipranavir/ritonavir, o glecaprevir/pibrentasvir la dosis de atorvastatina no debe exceder los 10 mg.

El uso de atorvastatina no está recomendado en pacientes que toman letermovir coadministrado con ciclosporina.

También se han observado interacciones medicamentosas farmacocinéticas que tienen como consecuencia una mayor concentración sistémica de atorvastatina con otros inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir/ritonavir y nelfinavir), el inhibidor de la proteasa de la hepatitis C (VHC) (boceprevir, elbasvir/grasoprevir, simeprevir), la claritromicina, itraconazol y el letermovir.

Se debe tener precaución al prescribir atorvastatina de forma concomitante y se recomienda realizar una evaluación clínica adecuada para asegurar que se emplee la menor dosis necesaria de atorvastatina.

Nuevas contraindicaciones

La atorvastatina está contraindicada en pacientes que tengan:

Hipersensibilidad a algún componente de este medicamento, Enfermedad hepática activa, antigua o aumentos persistentes inexplicados de las transaminasas séricas, que excedan tres veces el límite superior normal (LSN), O en quienes estén:

Embarazadas, amamantando o sean fértiles y no estén utilizando medidas anticonceptivas adecuadas. La atorvastatina solo se le debe administrar a mujeres

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en edad fértil, si es altamente improbable que conciban y han sido informadas de los peligros potenciales para el feto.

Además, pacientes que tengan un consumo importante de alcohol.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales para su uso.

Efectos Hepáticos.

Igual que con otros agentes hipolipemiantes de clase de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, después del tratamiento con atorvastatina se han reportado elevaciones moderadas de las transaminasas séricas ($> 3 \times \text{LSN}$). La función hepática fue monitoreada en estudios clínicos de atorvastatina previos y posteriores a su comercialización, administrada en dosis de 10 mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg.

En el 0,7% de los pacientes que recibieron la atorvastatina en esos estudios clínicos, se presentaron elevaciones persistentes de las transaminasas séricas ($> 3 \times \text{LSN}$ en dos o más ocasiones). La incidencia de dichas anomalías fue de 0,2%, 0,2%, 0,6% y 2,3%, para las dosis de 10 mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg, respectivamente. Generalmente las elevaciones no estuvieron asociadas con ictericia u otros signos o síntomas clínicos.

Cuando se redujo la dosis de atorvastatina, o se interrumpió o discontinuó el tratamiento con el fármaco, las concentraciones de las transaminasas volvieron a los niveles pretratamiento. La mayoría de los pacientes continuaron el tratamiento con una dosis menor de atorvastatina, sin secuelas.

Antes de iniciar el tratamiento y después en forma periódica, se deben efectuar exámenes de función hepática. A los pacientes que presenten cualquier signo o síntoma que sugiera un daño hepático, se les deben practicar exámenes de función hepática. Los pacientes que presenten niveles elevados de transaminasas, deben ser monitoreados hasta que la(s) anomalía(s) se resuelva(n). Si persiste la elevación de ALAT o la ASAT $> 3 \times \text{LSN}$, se recomienda reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con atorvastatina. La atorvastatina puede causar un aumento en las transaminasas.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La atorvastatina se debe emplear con precaución en pacientes que consuman cantidades sustanciales de alcohol y/o tengan una historia de enfermedad hepática. La enfermedad hepática activa o las elevaciones persistentes e inexplicables de las transaminasas, constituyen contraindicaciones para el uso de la atorvastatina.

Efectos Musculoesqueléticos.

Se ha reportado mialgia en pacientes tratados con atorvastatina. La miopatía, definida como dolor o debilidad muscular, en conjunto con un incremento en los valores de la creatinina fosfoquinasa (CPK) en $> 10 \times \text{LSN}$, debe ser tomada en cuenta en cualquier paciente con mialgias difusas, sensibilidad o debilidad muscular, y/o elevación marcada de la CPK. Los pacientes deben ser advertidos de que deben reportar inmediatamente cualquier aparición de dolor, hipersensibilidad o debilidad muscular inexplicados, especialmente si están acompañados por malestar general o fiebre. El tratamiento con atorvastatina se debe discontinuar si se presentan niveles marcadamente elevados de la CPK o si se diagnostica, o se sospecha una miopatía.

El riesgo de una miopatía aumenta con la administración concurrente de medicamentos que incrementen la concentración sistémica de Atorvastatina. Muchos de estos fármacos inhiben el metabolismo del citocromo P450-3A4 (CYP 3A4), y/o el transporte de fármacos. CYP-3A4 es la principal isoenzima hepática involucrada en la biotransformación de la atorvastatina. Los médicos que consideren la posibilidad de un tratamiento combinado con atorvastatina y derivados del ácido fibrótico, eritromicina, fármacos inmunosupresores, antimicóticos azólicos, Inhibidores de la proteasa VIH/VHC, letermovir, o dosis de modificación de lípidos de niacina, deben sopesar cuidadosamente los beneficios y riesgos potenciales y vigilar estrechamente a los pacientes para determinar la posible presencia de signos y síntomas de dolor, hipersensibilidad anormal o debilidad muscular, especialmente durante los meses iniciales de tratamiento y durante cualquier período de ajuste incremental de la dosis de cualquiera de los fármacos. Por lo tanto, dosis bajas de inicio y mantenimiento de atorvastatina también deben considerarse cuando se toma concomitante con los fármacos anteriormente mencionados. No se recomienda el uso concomitante de atorvastatina y ácido fusídico, por lo tanto, se aconseja la suspensión temporal de la atorvastatina durante la terapia con ácido fusídico. En estas situaciones se deberían considerar determinaciones periódicas de la CPK, aunque no hay seguridad de que con dicho monitoreo se vaya a prevenir la aparición de miopatía severa. La atorvastatina puede causar un aumento de la CPK.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Al igual que para otros fármacos de esta clase, se han reportado casos raros de rabdomiolisis con insuficiencia renal aguda, secundaria a mioglobinuria. Los antecedentes de insuficiencia renal pueden ser un factor de riesgo para el desarrollo de rabdomiolisis.

Estos pacientes necesitan una vigilancia más estrecha de los efectos en el músculo esquelético. El tratamiento con atorvastatina debe ser suspendido temporalmente o discontinuado, en cualquier paciente con una afección aguda seria que sugiera una miopatía o implique un factor de riesgo que predisponga al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a la rabdomiolisis (por ejemplo, infección aguda severa, hipotensión, cirugía mayor, trauma, trastornos metabólicos, endocrinos y electrolíticos severos y convulsiones incontroladas).

Accidente Cerebrovascular Hemorrágico.

Un análisis post-hoc de un estudio clínico en 4.731 pacientes sin enfermedad cardíaca coronaria (ECC), que tuvieron una enfermedad cerebrovascular (ECV) o ataque isquémico transitorio (AIT) en los seis meses previos, y se inició 80 mg de atorvastatina, mostró una mayor incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico en el grupo atorvastatina 80 mg, en comparación con placebo (55 atorvastatina vs. 33 placebo). En los pacientes con accidente cerebrovascular hemorrágico al ingresar, hubo aparentemente un mayor riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico recurrente (7 atorvastatina vs. 2 placebo). Sin embargo, en los pacientes tratados con atorvastatina 80 mg hubo menos accidentes cerebrovasculares de cualquier tipo (265 vs. 311) y menos eventos de ECC (123 vs. 204).

Función Endocrina.

Se han reportado aumentos en las concentraciones de hemoglobina A1c (HbA1c) y de glucosa sérica en ayunas con inhibidores de la reductasa 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMGCoA), incluida atorvastatina. Sin embargo, el riesgo de hiperglucemia se compensa por la reducción del riesgo vascular con estatinas.

Nuevas interacciones

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El riesgo de miopatía durante el tratamiento con medicamentos inhibidores de la HMG-CoA reductasa, aumenta con la administración concurrente de ciclosporina, derivados del ácido fibrótico, niacina en dosis modificadoras de lípidos o inhibidores del transportador del CYP 3A4 (por ejemplo, eritromicina y antimicóticos azólicos.

Inhibidores del CYP 3A4.

La atorvastatina es metabolizada por el CYP 3A4. La administración concomitante de atorvastatina con inhibidores del CYP 3A4 puede resultar en aumentos de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. La magnitud de la interacción y potenciación de los efectos depende de la variabilidad del efecto sobre el CYP 3A4.

Eritromicina/Claritromicina: La coadministración de atorvastatina con eritromicina (500 mg cuatro veces al día) o claritromicina (500 mg dos veces al día), inhibidores conocidos del citocromo 3A4, se asoció con concentraciones plasmáticas más altas de atorvastatina.

Inhibidores de proteasa: La administración conjunta de atorvastatina con inhibidores de proteasa, conocidos inhibidores del citocromo 3A4, se asoció con concentraciones plasmáticas de atorvastatina aumentadas.

Clorhidrato de diltiazem: La coadministración de atorvastatina (40mg) con diltiazem (240mg), se asoció con concentraciones plasmáticas más altas de atorvastatina.

Cimetidina: Se condujo un estudio de interacción de atorvastatina con cimetidina, y no se evidenciaron interacciones clínicamente significativas.

Itraconazol: La administración concomitante de atorvastatina (20 a 40 mg) con itraconazol (200 mg) fue asociada con un incremento en el área bajo la curva (ABC) de atorvastatina.

Jugo de toronja: Contiene uno o más componentes que inhiben CYP3A4 y pueden producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, especialmente con consumo excesivo de este jugo (>1,2 L/día).

Inhibidores de transportadores.

La Atorvastatina es un sustrato de los transportadores hepáticos.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administracion concomitante de Atorvastatina 10 mg y ciclosporina 5.2 mg/kg/dia resulto en un incremento en la exposicion a la Atorvastatina (relacion de ABC: 8.7). La ciclosporina es un inhibidor del polipeptido transportador de aniones organicos 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, proteina de resistencia a multiples medicamentos 1 (MDR1), y la proteina de resistencia del cancer de mama (BCRP por sus siglas en ingles), asi como del CYP3A4, de esta manera este incrementa su exposicion a la Atorvastatina. No exceder los 10 mg de Atorvastatina por dia.

Glecaprevir y pibrentasvir son inhibidores de OATP1B1, OATP1B3, MDR1 y BCRP, de esta manera estos incrementan la exposicion a la Atorvastatina. No exceder los 10 mg de Atorvastatina por dia.

La administracion concomitante de atorvastatina 20 mg y letermovir 480 mg diariamente, resulto en un incremento en la exposicion a atorvastatina (relacion de ABC; 3.29).

Letermovir inhibe los transportadores de eflujo P-gp, BCRP, MRP2, OAT2 y el transportador hepatico OATP1B1/1B3, de esta manera incrementa la exposicion a la atorvastatina. No exceder 20 mg de atorvastatina diariamente.

La magnitud de las interacciones medicamentosas mediadas por CYP3A y OATP1B1 / 1B3 en medicamentos administrados conjuntamente puede ser diferente cuando letermovir se administra junto con ciclosporina. No se recomienda el uso de atorvastatina en pacientes que toman letermovir coadministrado con ciclosporina.

Elbasvir y grazoprevir son inhibidores de OATP1B1, OATP1B3, MDR1 y BCRP, de esta manera estos incrementan la exposicion a la Atorvastatina. Use con precaucion y en la menor dosis necesaria.

Inductores del CYP 3A4.

La administracion concomitante de atorvastatina con inductores del CYP 3A4 (p.ej. efavirenz, rifampicina), puede resultar en disminuciones variables en las concentraciones plasmaticas de atorvastatina. Debido al mecanismo de interaccion dual de la rifampicina, (induccin del CYP3A4 e inhibicin del transportador de captacion por el hepatocito OATP1B1), se recomienda la administracion simultanea de atorvastatina con rifampicina, ya que la demora de la administracion de la atorvastatina despues de la administracion de la rifampicina se ha asociado con una reduccion significativa de las concentraciones plasmaticas de atorvastatina.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Antiácidos: La coadministración de atorvastatina con una suspensión antiácida oral, conteniendo hidróxidos de magnesio y aluminio, disminuye las concentraciones plasmáticas de la atorvastatina en (relación ABC: 0.66 sin embargo, la reducción del colesterol LDL no se alteró).

Antipirina: Dado que la atorvastatina no afecta la farmacocinética de la antipirina, no se esperan interacciones con otros fármacos que son metabolizados por las mismas isoenzimas del citocromo.

Colestipol: Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina fueron más bajas (relación de concentración: 0.74), cuando se administró el colestipol con la atorvastatina. Sin embargo, los efectos sobre los lípidos fueron mayores cuando se coadministraron la atorvastatina y el colestipol, que cuando se administró cada fármaco solo.

Digoxina: Cuando se administraron conjuntamente dosis múltiples de digoxina y 10 mg de atorvastatina, las concentraciones plasmáticas de digoxina en estado de equilibrio no resultaron afectadas. Sin embargo, las concentraciones de digoxina aumentaron (relación ABC: 1.15), después de su administración con 80 mg de atorvastatina al día. Los pacientes que estén tomando digoxina, deben ser monitoreados apropiadamente.

Azitromicina: La administración conjunta de atorvastatina (10 mg una vez al día) con azitromicina (500 mg una vez al día), no produjo alteración de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina.

Anticonceptivos Orales: La administración conjunta de atorvastatina con anticonceptivos que contienen noretindrona y etinil estradiol, aumentó el área bajo la curva de concentración vs. tiempo (ABC) de la noretindrona (relación de ABC: 1.28) y del etinil estradiol (relación ABC: 1.19). Estos aumentos se deben tener en cuenta, cuando se seleccione un anticonceptivo oral para una mujer que esté tomando atorvastatina.

Warfarina: Se realizó un estudio de interacción de atorvastatina con warfarina y no se evidenciaron interacciones clínicamente significativas.

Colchicina: Aunque no se han conducido estudios de interacción con atorvastatina y colchicina, se han reportado casos de miopatía con atorvastatina coadministrada

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con colchicina y debiera tenerse precaución cuando se prescribe atorvastatina con colchicina.

Amlodipino: En un estudio de interacción fármaco-fármaco en sujetos sanos, la coadministración de atorvastatina 80 mg con amlodipino 10 mg resultó en un aumento en la exposición a atorvastatina (relación ABC: 1.18), lo cual no fue clínicamente significativo.

Ácido fusídico: Aunque no se han realizado estudios de interacción con atorvastatina y ácido fusídico, existe un mayor riesgo de rabdomiolisis en pacientes que reciben una combinación de estatinas, incluyendo atorvastatina, y ácido fusídico. El mecanismo de esta interacción no se conoce. En pacientes en los que se considera esencial el uso de ácido fusídico sistémico, debe interrumpirse el tratamiento con estatinas durante toda la duración del tratamiento de ácido fusídico. El tratamiento con estatinas puede ser reintroducido siete días después de la última dosis de ácido fusídico.

En circunstancias excepcionales, cuando se necesita ácido fusídico sistémico prolongado, por ejemplo, para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de la administración concomitante de atorvastatina y ácido fusídico solo debe considerarse en un análisis caso a caso y bajo estrecha supervisión médica. El paciente debe ser informado de acudir inmediatamente al médico si experimenta algún síntoma de debilidad muscular, dolor o sensibilidad.

Otros Tratamientos Concomitantes: En estudios clínicos, la atorvastatina ha sido utilizada concomitantemente con agentes antihipertensivos y tratamiento de reemplazo estrogénico, sin evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas. No se han efectuado estudios de interacción con agentes específicos.

Nuevas reacciones adversas

Efectos Indeseables.

Generalmente, la atorvastatina es bien tolerada. En general, las reacciones adversas han sido leves y transitorias. En la base de datos de estudios clínicos de atorvastatina controlados con placebo compuesta por 16.066 (8755 Lipitor frente a 7311 placebo) pacientes tratados durante una mediana de 53 semanas, 5,2% de los pacientes de atorvastatina suspendieron a causa de reacciones adversas en comparación con 4,0% de los pacientes de placebo.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los efectos adversos mas frecuentes ($\geq 1\%$) que se pueden asociar con el tratamiento con atorvastatina, reportados en pacientes participantes en estudios clinicos controlados con placebo incluyen:

Infecciones e infestaciones: nasofaringitis.

Trastornos del metabolismo y la nutrición: hiperglucemia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: dolor faringo-laríngeo, epistaxis.

Trastornos gastrointestinales: diarrea, dispepsia, náusea, flatulencia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artralgia, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético, espasmos musculares, mialgia, inflamación articular.

Investigaciones: Anormalidades de las pruebas de función hepática, aumento de la Creatin fosfoquinasa en sangre.

Otros efectos adversos informados en estudios clinicos de atorvastatina controlados con placebo incluyen:

Trastornos psiquiátricos: pesadillas.

Trastornos oculares: visión borrosa.

Trastornos del oído y el laberinto: tinnitus.

Trastornos gastrointestinales: malestar abdominal, eructos.

Trastornos hepato biliares: hepatitis, colestasis.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: urticaria.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: fatiga muscular, dolor en el cuello.

Trastornos generales y problemas del sitio de administración: malestar general, pirexia.

Investigaciones: leucocituria.

No todos los efectos listados antes, han sido asociados causativamente con el tratamiento con atorvastatina.

Pacientes Pediátricos.

Los pacientes tratados con atorvastatina tuvieron un perfil de experiencias adversas generalmente similar al de pacientes tratados con placebo, las experiencias adversas

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mas frecuentes observadas en los dos grupos, sin importar la valoración de causalidad, fueron infecciones.

No se observó ningún efecto significativo a nivel clínico en el crecimiento y maduración sexual en un estudio de 3 años, en niños de 6 años y mayores, basados en la evaluación de la maduración general y el desarrollo, evaluación de la escala de Tanner, y mediciones de altura y peso. El perfil de seguridad y tolerabilidad en pacientes pediátricos fue similar al perfil de seguridad conocido de atorvastatina en pacientes adultos.

Experiencia post-comercialización.

En la experiencia post-comercialización, se han reportado los siguientes efectos adversos adicionales con la atorvastatina:

Trastornos de la sangre y el sistema linfático: trombocitopenia,
Trastornos del sistema inmunológico: reacciones alérgicas (incluyendo anafilaxis),
Lesiones, envenenamiento o complicaciones al procedimiento: ruptura de tendón,
Trastornos del metabolismo y la nutrición: aumento de peso,
Trastornos del sistema nervioso: hipoestesia, amnesia, mareo, disgeusia,
Trastornos gastrointestinales: pancreatitis,
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica, eritema multiforme, angioedema, erupciones ampulosas,
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: rabdomiolisis, miopatía necrotizante inmunomediada, artralgia, miositis, dolor de espalda, trastornos generales y condiciones del sitio de administración: dolor precordial, edema periférico, fatiga.

En cuanto a la información para prescribir se recomienda negar por cuanto en el apartado de indicaciones adicionales se agregan textos que no figuran en lo aprobado en el registro sanitario, las cuales son:

Indicaciones:

La atorvastatina está indicada como coadyuvante de la dieta en el manejo de las dislipoproteinemias. Útil en pacientes con múltiples factores de riesgo para enfermedad cardíaca coronaria, las cuales pueden incluir diabetes mellitus, historia de trombosis u otra enfermedad cerebro vascular o enfermedad cardíaca coronaria

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



asintomática, para disminuir el riesgo de infarto de miocardio no fatal y trombosis no fatal.

Atorvastatina también está indicada para la reducción del colesterol total y colesterol ldl en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica y heterocigótica. Reduce el riesgo de infarto del miocardio no fatal, eventos cerebrales fatales y no fatales, angina, procedimientos de revascularización y necesidad de hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva en adultos con enfermedad coronaria clínicamente evidente, con niveles de colesterol controlado. Está indicada en pacientes con enfermedad vascular periférica o enfermedad cardíaca coronaria asintomática para disminuir el riesgo de infarto al miocardio no fatal y trombosis no fatal. Uso pediátrico para niños mayores de 6 años.

La Sala ratifica lo conceptuado en las Actas: Acta No. 02 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.4. y Acta No. 12 de 2020 SEM, numeral 3.1.6.4: “considera que en indicaciones se identifican los pacientes que se pueden beneficiar de un tratamiento, por tanto, no es un lugar adecuado para hacer mención a los efectos terapéuticos, especialmente cuando se hace referencia a disminución de riesgos. Adicionalmente, hacer solo mención a un beneficio clínico sin mencionar la magnitud de este beneficio y sin mencionar los riesgos y sus magnitudes, induce a una interpretación equivocada de los beneficios y riesgos de utilizar una intervención farmacológica. La Sala considera que el lugar para colocar los beneficios y riesgos con sus respectivas magnitudes es el ítem de estudios clínicos.

La Sala precisa que las consecuencias de los tratamientos no deben estar incluidas en las indicaciones y que éstas pueden ser reivindicadas en otro tipo de información, tal como los datos de estudios clínicos. La Sala considera que no expresar el posible resultado en cuanto a reducción de riesgo cardiovascular no limita el uso del medicamento en quienes lo necesitan, puesto que el paciente que lo requiere se puede beneficiar de las consecuencias esperadas del tratamiento.

La Sala continuará en su tarea para que en las indicaciones no se reivindiquen usos y consecuencias de las terapias, es importante que dicha información esté presentada en apartados distintos en los que se declare en contexto los posibles beneficios y riesgos con sus tamaños de efecto, de manera que la información se presente en forma balanceada.”

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Así mismo, la Sala le recuerda al interesado que conceptua sobre la información completa, no resúmenes, si la información completa no cabe en el empaque, debe anexarse inserto con la información completa e indicarse en el empaque que se debe consultar el inserto.

3.1.9.21. BOSULIF 500 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20112120
Radicado : 20191108357 / 20201101005
Fecha : 09/06/2020
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 500 mg de Bosutinib Monohidrato equivalente a Bosutinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Bosutinib está indicado para el tratamiento de leucemia mieloide con cromosoma filadelfia positivo (Imc ph+) en fase crónica, acelerada o blástica en pacientes con resistencia o intolerancia al tratamiento previo.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. En los ensayos clínicos de bosutinib, se produjo shock anafiláctico en menos del 0,2% de los pacientes tratados. No se recomienda la administración del bosutinib durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos. Lactancia. Nuevas advertencias y precauciones

Advertencias y precauciones especiales de administración.

Anormalidades de la función hepática.

El tratamiento con bosutinib puede estar asociado con elevaciones en las transaminasas séricas (alt, ast).

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En 2 estudios aleatorizados de fase 3 en pacientes con lmc ph+ de fc recientemente diagnosticada como en el estudio clínico de un solo grupo de fase 1/2 en pacientes con leucemia ph+ tratados con terapia previa, las elevaciones de transaminasas ocurrieron, por lo general, al inicio del curso de tratamiento; de los pacientes que presentaron elevaciones de transaminasas de cualquier grado, más del 80% presentó su primer evento dentro de los primeros 3 meses.

En estudios clínicos con pacientes con cáncer, elevaciones concurrentes en $\text{ALT} \geq 3 \times \text{LSN}$ y la bilirrubina total superior a $2 \times \text{LSN}$ con el nivel de fosfatasa alcalina $< 2 \times \text{LSN}$ en 1 de cada 1209 ($< 0,1\%$) pacientes con datos de laboratorio disponibles de estudios clínicos de bosutinib (consulte las secciones 4.2, ajustes de la dosis en función de las reacciones adversas no hematológicas, y 4.8). Estos resultados se observaron en un estudio de bosutinib en combinación con letrozol.

Los pacientes que reciben bosutinib deben realizarse pruebas de función hepática mensuales durante los primeros 3 meses de tratamiento, o según indicación clínica. Los pacientes con elevaciones de transaminasas pueden controlarse mediante la suspensión temporaria de la administración del bosutinib, la reducción de la dosis y/o la interrupción del tratamiento con bosutinib.

Diarrea/vómitos.

El tratamiento con bosutinib puede estar asociado a eventos de diarrea y vómitos. Los pacientes que presenten estos eventos se deben controlar mediante tratamientos estándares, incluidos los medicamentos antidiarreicos y/o el reemplazo de líquidos. Además, estos eventos también pueden controlarse mediante la suspensión temporaria de la administración de bosutinib, la reducción de la dosis y/o la interrupción del tratamiento con bosutinib.

Mielosupresión.

El tratamiento con bosutinib puede estar asociado a la mielosupresión, definida como anemia, neutropenia y trombocitopenia.

A los pacientes con leucemia ph+ que realizaron un tratamiento previo y que reciben bosutinib, se les debe realizar un hemograma por semana durante el primer mes y, a partir de ahí, mensualmente o según indicación clínica.

Para aquellos pacientes con lmc ph+ de fc recientemente diagnosticada, los hemogramas deben realizarse mensualmente durante los primeros 3 meses de tratamiento, o según indicación clínica.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La mielosupresión se puede controlar mediante la suspensión temporaria de la administración de bosutinib, la reducción de la dosis y/o la interrupción del tratamiento con bosutinib.

Retención de líquidos.

El tratamiento con bosutinib puede estar asociado a la retención de líquidos, que incluye los derrames pericardial y pleural y los edemas pulmonar y/o periférico. Los pacientes deben monitorearse y controlarse mediante tratamientos estándares. Además, estos eventos también pueden controlarse mediante la suspensión temporaria de la administración de bosutinib, la secciones 4.2 y 4.8).

Deterioro hepático.

La exposición al bosutinib aumenta en pacientes con función hepática deteriorada. Se recomienda una dosis inicial más baja para los pacientes con deterioro hepático de leve a severo (en el periodo inicial).

Disfunción renal.

Se ha observado una disminución en el tiempo de la tasa de filtración glomerular estimada (tfge) en pacientes que reciben tratamiento con bosutinib.

Entre los 247 pacientes con lmc de fc tratado por lo menos por 3 meses, la disminución media desde la línea base en tfge a los 3 meses fue de 4.9 ml/min/1.73 m². Entre los 216 pacientes tratados por al menos 12 meses, la disminución media de la línea base en tgfe a los 12 meses fue 11.1 ml/min/1.73 m².

Entre los 429 pacientes con tipos de leucemia ph+ tratados durante al menos 3 meses en el ensayo clínico de un solo grupo de fase 1/2, la mediana de la disminución con respecto al valor inicial de la tfge a los 3 meses fue de 5,29 ml/min/1,73 m². Entre los 167 pacientes tratados durante al menos 48 meses, la mediana de la disminución con respecto al valor inicial de la tfge a los 48 meses fue de 10.51 ml/min/1,73 m². Monitoree a los pacientes para controlar su función renal en el periodo inicial y durante el tratamiento con bosutinib, y preste atención especial a aquellos pacientes con compromiso renal preexistente o factores de riesgo de la disfunción renal.

En un estudio de deterioro renal, las exposiciones al bosutinib aumentaron en pacientes con deterioro renal moderado o severo. Se recomienda una reducción en la dosis para los pacientes con deterioro renal moderado o severo.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reactivación de la hepatitis b.

Se ha reportado reactivación de la hepatitis b en pacientes que son portadores crónicos de este virus que reciban otros inhibidores de la tirosin quinasa (bcr-abl) del punto de ruptura de la región de grupo-abelson. Algunos casos resultaron en falla hepática aguda o hepatitis fulminante resultante en transfusión de hígado o en un desenlace fatal.

Las pruebas para la infección por el virus de la hepatitis b (hbv) deben ser consideradas en pacientes que inicien el tratamiento con bosutinib. Los expertos en daño hepático y en el tratamiento de la hepatitis b deben ser consultados en pacientes con serología positiva de hepatitis b (incluyendo aquellos con la enfermedad activa) y para pacientes que se muestren como positivo para infección por hbv durante el tratamiento. Los portadores de hbv que requieran tratamiento con bosutinib deben ser monitoreados constantemente por signos y síntomas de infección activa por hbv a través de la terapia y varios meses después de finalizada la terapia.

Inhibidores del citocromo p-450 (cyp)3a.

La exposición al bosutinib puede aumentarse cuando se lo administra de manera concomitante con inhibidores de cyp3a. Evite la administración concomitante de inhibidores de cyp3a potentes o moderados.

Inductores de cyp3a.

La exposición al bosutinib disminuye cuando se lo administra de manera concomitante con inductores de cyp3a. Evite la administración concomitante de inductores de cyp3a potentes o moderados.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020002345 emitido mediante Acta No. 25 de 2019 numeral 3.1.9.10, en el sentido de justificar las modificaciones propuestas en los ítems de indicaciones, posología y grupo etario, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión CDSv.16.0 del 08-02-2019
- Información para Prescribir Inserto Versión CDSv.16.0 del 08-02-2019

Nueva dosificación

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Posología y método de administración.

La dosis recomendada de bosutinib es de 500 mg por vía oral una vez al día con alimentos. En los ensayos clínicos, el tratamiento con bosutinib continuó hasta la progresión de la enfermedad o hasta que el paciente ya no lo toleró.

Si el paciente olvida una dosis (por más de 12 horas), no debe tomar una dosis adicional, sino que debe tomar la dosis prescrita habitual al día siguiente.

Ajustes de la dosis.

En el ensayo clínico de un solo grupo de fase 1/2 de pacientes adultos con leucemia Ph+ que presentaron resistencia o intolerancia a tratamientos previos, se permitió un aumento escalonado de la dosis a 600 mg una vez al día, junto con alimentos (Tabla 1).

Tabla 1. Criterios para el Aumento Escalonado de la Dosis.

Indicación	Circunstancias para el aumento escalonado de la dosis
Pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica, acelerada o blástica con resistencia o intolerancia a tratamientos previos.	- Fracaso en lograr una respuesta hematológica completa (RHC) luego de un mínimo de 8 semanas de tratamiento. - Fracaso en lograr una respuesta citogenética completa (RCgC) luego de un mínimo de 12 semanas de tratamiento. - Pacientes que no presentaron reacciones adversas severas (de Grado 3 o mayores).

Ajustes en la dosis en caso de reacciones adversas.

Ajustes de dosis en función de reacciones adversas no hematológicas.

Transaminasas hepáticas elevadas: Si se producen elevaciones en las transaminasas hepáticas $>5 \times$ límite superior normal (LSN), se debe interrumpir el tratamiento con bosutinib hasta la recuperación a $\leq 2,5 \times$ LSN y puede retomarse en dosis de 400 mg una vez por día a partir de entonces. Si la recuperación toma más de 4 semanas, se debe considerar la interrupción del tratamiento con bosutinib. Si se producen elevaciones en las transaminasas $\geq 3 \times$ LSN de manera concurrente con elevaciones en la bilirrubina $>2 \times$ LSN y niveles de fosfatasa alcalina $<2 \times$ LSN, se debe interrumpir el tratamiento con bosutinib.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Diarrea: Para diarrea de grado 3 o 4a, (incremento ≥ 7 heces/día con respecto al periodo inicial/pretratamiento), se debe interrumpir el tratamiento con bosutinib y puede reanudarse con 400 mg una vez por día tras la recuperación al grado ≤ 1 .

Si se desarrolla otra toxicidad no hematológica moderada o severa de importancia clínica, se debe interrumpir el tratamiento con bosutinib, y puede retomarse con una dosis diaria de 100 mg una vez por día luego de que la toxicidad se haya resuelto. Si fuera clínicamente apropiado, se debe considerar volver a aumentar de manera escalonada la dosis a 500 mg una vez por día.

Ajustes de la dosis en función de reacciones adversas hematológicas.

Se recomienda reducir las dosis en casos de trombocitopenia y neutropenia severa o persistente según se describe a continuación. En caso de toxicidades hematológicas (neutropenia, trombocitopenia) que no están relacionadas con la leucemia subyacente, es posible que sea necesario interrumpir y/o reducir las dosis (Tabla 2).

Tabla 2. Ajustes de la Dosis en caso de Neutropenia y Trombocitopenia.

ANC ^a $< 1,0 \times 10^9/L$ y/o Plaquetas $< 50 \times 10^9/L$	Suspenda el tratamiento con bosutinib hasta que el ANC $\geq 1,0 \times 10^9/L$ y las plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$.
	Reanude el tratamiento con bosutinib a la misma dosis si se produce la recuperación en el plazo de 2 semanas. Si estos recuentos sanguíneos permanecen bajos durante > 2 semanas, reduzca la dosis en 100 mg y reanude el tratamiento.
	Si vuelve a presentarse alguna de estas citopenias, reduzca la dosis en 100 mg y retome el tratamiento.
	Se han usado dosis menores a 300 mg/día, sin embargo no se ha establecido la eficacia de estas.

^a Recuento absoluto de neutrófilos

Población pediátrica.

No se ha evaluado la seguridad y la eficacia de bosutinib en pacientes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Administración en pacientes con deterioro hepático.

En pacientes con deterioro hepático leve, moderado y severo preexistente, la dosis recomendada de bosutinib es de 200 mg por día. No hay información clínica para la eficacia a una dosis de 200 mg una vez al día en pacientes con deterioro hepático y LMC. Sin embargo, según el modelo farmacocinético, se pronostica que una dosis diaria de 200 mg en pacientes con deterioro hepático leve, moderado o severo (Clase Child-Pugh A, B o C respectivamente) dará como resultado un área bajo la curva (ABC) de concentración similar al ABC observada en pacientes con función hepática normal que reciben 500 mg por día.

Administración a pacientes con deterioro renal.

En pacientes con deterioro renal moderado (eliminación de creatinina [CrCl] de 30 a <50 mL/min, calculada con la fórmula de Cockcroft-Gault), la dosis recomendada de bosutinib es de 300 mg por día con alimentos.

En pacientes con deterioro renal severo (CrCl <30 mL/min, calculada con la fórmula de Cockcroft-Gault), la dosis recomendada de bosutinib es de 300 mg por día con alimentos.

El aumento escalonado de la dosis hasta llegar a 500 mg una vez por día con alimentos para pacientes con deterioro renal moderado o a 400 mg una vez por día con alimentos para pacientes con deterioro renal severo debe considerarse siempre y cuando los pacientes no presenten reacciones adversas moderadas persistentes y si ellos no alcanzan una respuesta hematológica, citogenética o molecular adecuada.

LMC Ph+ en Fase Crónica, acelerada o blástica con resistencia o intolerancia a terapia previa.

En pacientes con deterioro renal moderado (CrCL entre 30 a 50mL/min calculada con la fórmula de Cockcroft-Gaut) la dosis recomendada para bosutinib es 400 mg por día con alimentos.

En pacientes con deterioro renal severo (CrCL < 30 a 50mL/min calculada con la fórmula de Cockcroft-Gaut) la dosis recomendada para bosutinib es 300 mg por día con alimentos.

El escalonamiento a una dosis de 500 mg por día con alimentos para pacientes con deterioro renal moderado o de 400 mg una vez al día con alimentos para pacientes con deterioro renal severo debe ser considerada si ellos no experimentan reacciones adversas

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



severas o moderadas de manera persistente y si ellos no alcanzan una respuesta hematológica, citogenética o molecular adecuada.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de administración.

Anormalidades de la función hepática.

El tratamiento con bosutinib puede estar asociado con elevaciones en las transaminasas séricas (ALT, AST).

En 2 estudios aleatorizados de fase 3 en pacientes con LMC Ph+ de FC recientemente diagnosticada como en el estudio clínico de un solo grupo de fase 1/2 en pacientes con leucemia Ph+ tratados con terapia previa, las elevaciones de transaminasas ocurrieron, por lo general, al inicio del curso de tratamiento; de los pacientes que presentaron elevaciones de transaminasas de cualquier grado, más del 80% presentó su primer evento dentro de los primeros 3 meses.

En estudios clínicos con pacientes con cáncer, se presentaron elevaciones concurrentes en ALT o AST $\geq 3 \times$ LSN y la bilirrubina total superior a $2 \times$ LSN con el nivel de fosfatasa alcalina $< 2 \times$ LSN en 1 de cada 1611 ($< 0,1\%$) pacientes con datos de laboratorio disponibles de estudios clínicos de bosutinib. Estos resultados se observaron en un estudio de cáncer de mama de bosutinib en combinación con letrozol.

Los pacientes que reciben bosutinib deben realizarse pruebas de función hepática mensuales durante los primeros 3 meses de tratamiento, o según indicación clínica. Los pacientes con elevaciones de transaminasas pueden controlarse mediante la suspensión temporaria de la administración del bosutinib, la reducción de la dosis y/o la interrupción del tratamiento con bosutinib.

Diarrea/vómitos.

El tratamiento con bosutinib puede estar asociado a eventos de diarrea y vómitos. Los pacientes que presenten estos eventos se deben controlar mediante tratamientos estándares, incluidos los medicamentos antidiarreicos y/o el reemplazo de líquidos. Además, estos eventos también pueden controlarse mediante la suspensión temporaria de la administración de bosutinib, la reducción de la dosis y/o la interrupción del tratamiento con bosutinib.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Mielosupresión.

El tratamiento con bosutinib puede estar asociado a la mielosupresión, definida como anemia, neutropenia y trombocitopenia. A los pacientes con leucemia Ph+ que realizaron un tratamiento previo y que reciben bosutinib, se les debe realizar un hemograma por semana durante el primer mes y, a partir de ahí, mensualmente o según indicación clínica.

Para aquellos pacientes con LMC Ph+ de FC recientemente diagnosticada, los hemogramas deben realizarse mensualmente durante los primeros 3 meses de tratamiento, o según indicación clínica.

La mielosupresión se puede controlar mediante la suspensión temporaria de la administración de bosutinib, la reducción de la dosis y/o la interrupción del tratamiento con bosutinib.

Retención de líquidos.

El tratamiento con bosutinib puede estar asociado a la retención de líquidos, que incluye los derrames pericardial y pleural y los edemas pulmonar y/o periférico. Los pacientes deben monitorearse y controlarse mediante tratamientos estándares. Además, estos eventos también pueden controlarse mediante la suspensión temporaria de la administración de bosutinib, la reducción de la dosis y/o la interrupción del tratamiento con bosutinib.

Deterioro hepático.

La exposición al bosutinib aumenta en pacientes con función hepática deteriorada. Se recomienda una dosis inicial más baja para los pacientes con deterioro hepático de leve a severo (en el periodo inicial).

Disfunción renal.

Se ha observado una disminución en el tiempo de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) en pacientes que reciben tratamiento con bosutinib.

Entre los 247 pacientes con LMC de FC tratado por lo menos por 3 meses, la disminución mediana desde la línea base en TFGe a los 3 meses fue de 4.9 ml/min/1.73 m². Entre los 216 pacientes tratados por al menos 12 meses, la disminución media de la línea base en

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



TGFe a los 12 meses fue 11.1 mL/min/1.73 m². Entre los 429 pacientes con tipos de leucemia Ph+ tratados durante al menos 3 meses en el ensayo clínico de un solo grupo de Fase 1/2, la mediana de la disminución con respecto al valor inicial de la TGFe a los 3 meses fue de 5,29 mL/min/1,73 m². Entre los 167 pacientes tratados durante al menos 48 meses, la mediana de la disminución con respecto al valor inicial de la TGFe a los 48 meses fue de 10.51 mL/min/1,73 m². Monitoree a los pacientes para controlar su función renal en el periodo inicial y durante el tratamiento con bosutinib, y preste atención especial a aquellos pacientes con compromiso renal preexistente o factores de riesgo de la disfunción renal.

En un estudio de deterioro renal, las exposiciones al bosutinib aumentaron en pacientes con deterioro renal moderado o severo. Se recomienda una reducción en la dosis para los pacientes con deterioro renal moderado o severo.

Reactivación de la hepatitis B.

Se ha reportado reactivación de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus que reciban otros inhibidores de la tirosin quinasa (BCR-ABL) del punto de ruptura de la región de grupo-Abelson. Algunos casos resultaron en falla hepática aguda o hepatitis fulminante resultante en transfusión de hígado o en un desenlace fatal.

Las pruebas para la infección por el virus de la hepatitis B (HBV) deben ser consideradas en pacientes que inicien el tratamiento con bosutinib. Los Expertos en daño hepático y en el tratamiento de la hepatitis B deben ser consultados en pacientes con serología positiva de hepatitis B (incluyendo aquellos con la enfermedad activa) y para pacientes que se muestren como positivo para infección por HBV durante el tratamiento. Los portadores de HBV que requieran tratamiento con bosutinib deben ser monitoreados constantemente por signos y síntomas de infección activa por HBV a través de la terapia y varios meses después de finalizada la terapia.

Inhibidores del citocromo P-450 (CYP)3A.

La exposición al bosutinib puede aumentarse cuando se lo administra de manera concomitante con inhibidores de CYP3A. Evite la administración concomitante de inhibidores de CYP3A potentes o moderados.

Inductores de CYP3A.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La exposición al bosutinib disminuye cuando se lo administra de manera concomitante con inductores de CYP3A. Evite la administración concomitante de inductores de CYP3A potentes o moderados.

Fertilidad, embarazo y lactancia.

Fertilidad.

Según descubrimientos no clínicos, el bosutinib tiene el potencial para deteriorar la función reproductiva y la fertilidad en los seres humanos.

En un estudio de fertilidad en ratas, la fertilidad disminuyó levemente en los machos con dosis de 70 mg/kg/día, cuando se apareaban con hembras sin tratamiento previo. Se observó un aumento en la resorción embrionaria a ≥ 10 mg/kg/día y disminuciones en los implantes y embriones viables a 30 mg/kg/día en hembras apareadas con machos sin tratamiento previo. La dosis a la que no se observaron efectos reproductivos adversos en machos (30 mg/kg/día) y hembras (3 mg/kg/día) dio como resultado exposiciones equivalentes a 0,6 y 0,3 veces, respectivamente, la exposición humana producida por la dosis clínica de 400 mg y 0,4 y 0,2 veces, respectivamente, la exposición humana producida por la dosis clínica de 500 mg (según el ABC no unida en las respectivas especies).

Embarazo.

No se recomienda la administración del bosutinib durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos. Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con bosutinib y durante al menos 1 mes después de la dosis final. Los estudios en animales demostraron toxicidad reproductiva. Solo existen datos limitados sobre mujeres embarazadas que consuman bosutinib. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Si se administra bosutinib durante el embarazo o la paciente queda embarazada mientras se le administra bosutinib, la paciente debe ser advertida sobre el riesgo potencial para el feto.

En un estudio de transferencia de placenta en ratas Sprague-Dawley en estado de gravidez, se demostró la exposición del feto a la radiactividad derivada de bosutinib durante el embarazo. No hubo evidencia de toxicidad del desarrollo adversa en ratas de hasta 10 mg/kg/día a exposiciones iguales a 1,6 veces la exposición humana a la dosis de 400 mg y 1-2 veces la exposición humana a la dosis de 500 mg (según el ABC no unida en las respectivas especies). En un estudio de desarrollo pre y postnatal de ratas, hubo un número

Acta No. 15 de 2020 SEM

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



reducido de crías nacidas a ≥ 30 mg / kg / día, una mayor incidencia de pérdida total de camada y un menor crecimiento de crías después del nacimiento ocurrido a 70 mg / kg / día. La dosis a la que no se observaron efectos adversos en el desarrollo (10 mg / kg / día) dio lugar a exposiciones equivalentes a 1,3 y 1,0 veces la exposición humana como resultado de la dosis clínica de 400 mg y 500 mg, respectivamente (basado en el ABC no unido en las respectivas especies).

En un estudio de toxicidad del desarrollo en conejos en la posología tóxica para la madre de 30 mg/kg/día, se observaron anomalías en el feto (esternebras fundidas y 2 fetos con varias observaciones viscerales) y una leve disminución en el peso corporal del feto. La exposición a la dosis más alta probada en conejos (10 mg/kg/día) que no dio como resultado efectos adversos en el feto fue 0,9 veces la de los seres humanos a la dosis de 400 mg y 0,7 veces la de los seres humanos a la dosis de 500 mg (según el ABC no unida en las respectivas especies).

Lactancia.

Las mujeres que toman bosutinib no deben amamantar ni proporcionar leche materna a lactantes o niños. Aunque se desconoce si el bosutinib y sus metabolitos se excretan en la leche humana, un estudio en animales demostró la excreción de radioactividad derivada de bosutinib en leche materna. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche humana, no puede excluirse el riesgo potencial para los lactantes. Después de una administración oral única (10 mg/kg) de bosutinib radiomarcado con $[^{14}\text{C}]$ a ratas lactantes Sprague-Dawley, la radiactividad se excretó de inmediato en la leche materna a las 0,5 horas después de la dosificación. La concentración de la radiactividad en la leche resultó hasta 8 veces mayor que en plasma. Esto permitió la aparición de concentraciones de radiactividad mensurables en el plasma de crías lactantes.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

No se han realizado estudios con respecto a los efectos del bosutinib sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Aquellos pacientes que consuman bosutinib que presenten mareos, fatiga, deterioro visual u otras reacciones adversas con un efecto potencial en la capacidad de conducir y utilizar maquinaria de manera segura deben abstenerse de realizar estas actividades mientras estas reacciones adversas persistan.

Nuevas reacciones adversas

Perfil de seguridad.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Estudio de Bosutinib 500 mg.

LMC Ph+ de Fase Crónica (FC) recientemente diagnosticada.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición al bosutinib 500 mg en 248 pacientes de un estudio clínico aleatorizado de fase 3 en pacientes recientemente diagnosticados con LMC Ph+ de FC. Los pacientes del grupo de tratamiento con bosutinib recibieron una mediana de 1655 dosis durante una mediana de 55.4 meses (rango: 0,03 a 75.7 meses), la mediana de la intensidad de la dosis fue de 467 mg/día.

Las reacciones adversas de cualquier grado de toxicidad informadas para $\geq 20\%$ de los pacientes del grupo de bosutinib fueron diarrea (70,2% de los pacientes), náuseas (35.0%), vómitos (34,6%), aumento del nivel de ALT (34,2%), trombocitopenia (33.0%), dolor abdominal (30,6%), anemia (28,2%), incremento en el nivel de AST (28,2%), y erupciones (27,8%).

Las reacciones adversas grado 3 o 4 reportadas para $\geq 10\%$ de los pacientes en el grupo de bosutinib fueron aumento de nivel de ALT (19.4% de los pacientes), trombocitopenia (13.7%), incremento de lipasa (12,5%), y diarrea (12.1%).

La mediana de tiempo de la aparición de diarrea (todos los grados) en el grupo de bosutinib del estudio clínico aleatorizado de fase 3 fue de 3 días, y la mediana de la duración de un evento fue de 3 días. Entre los pacientes que experimentaron diarrea, la mediana de episodios de diarrea por paciente durante el tratamiento con Bosulif fue 3 (rango 1-88). El tiempo promedio para la aparición de las elevaciones de ALT o AST (de todos los grados) observados en pacientes recientemente diagnosticados con LMC Ph+ de FC en el estudio fue de 29 días y la duración promedio de un evento fue de 19 días y 15 días, respectivamente.

En el grupo de bosutinib del estudio clínico aleatorizado de fase 3 de pacientes recientemente diagnosticados con LMC Ph+ de FC, 2 pacientes (0,8%) presentaron un intervalo QTcF (intervalo QT corregido con el método de Fridericia) mayor de 500 ms en el grupo de bosutinib. En este estudio clínico, no se incluyó a pacientes con enfermedad cardiovascular importante o no controlada incluida la prolongación del intervalo QT. Se han realizado 2 informes de shock anafiláctico en el estudio sobre LMC Ph+ de FC recientemente diagnosticada de fase 3. Se interrumpió el tratamiento con bosutinib en ambos pacientes, y los eventos se resolvieron con tratamiento sintomático. Un evento ocurrió el primer día de la administración de bosutinib, y el otro se produjo el primer día de

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la reanudación del tratamiento con bosutinib luego de una interrupción de la dosis de, aproximadamente, 4 semanas

LMC Ph+ en Fase Crónica (FC), Fase Acelerada (FA) y Fase Blástica (FB) con Resistencia o Intolerancia al imatinib.

En el estudio clínico en fase 1/2 de un solo grupo, se inscribieron pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) Ph+ en fase crónica, acelerada o blástica o con leucemia linfoblástica aguda (LLA) Ph+ con resistencia o intolerancia a tratamientos anteriores. La población de seguridad (que recibió, al menos, 1 dosis de bosutinib) incluía 570 pacientes. Dentro de la población de seguridad, los 284 pacientes con LMC Ph+ de FC resistentes o intolerantes al imatinib tuvieron una mediana de duración del tratamiento con bosutinib de 26 meses, y la mediana de la intensidad de la dosis fue de 442 mg/día. Hubo 119 pacientes con LMC Ph+ de FC que tenían resistencia o intolerancia a ≥ 2 inhibidores de tirosina quinasa (TKI, incluidos imatinib, dasatinib y/o nilotinib), cuya mediana de duración del tratamiento con bosutinib fue de 9 meses y cuya mediana de la intensidad de la dosis fue de 442 mg/día. Hubo 167 pacientes con LMC Ph+ de FA, LMC Ph+ de FB o LLA que tenían resistencia o intolerancia, al menos, al imatinib y cuya mediana de duración del tratamiento con bosutinib fue de 10 meses, 3 meses y 1 mes, respectivamente. La mediana de las intensidades de la dosis fueron de 425 mg/día, 456 mg/día y 475 mg/día, en las cohortes de LMC de FA, LMC de FB y LLA Ph+, respectivamente.

Después de un mínimo de 48 meses de seguimiento, las reacciones adversas de cualquier grado de toxicidad reportadas para $\geq 20\%$ de los pacientes en la población de seguridad de fase 1/2 fueron diarrea (82%), náuseas (47%), trombocitopenia (41%), vómitos (39%), erupciones (34%), anemia (31%), pirexia (29%), dolor abdominal (25%), fatiga (24%), tos (22%), y dolor de cabeza (21%).

En el estudio de fase 1/2 de un solo grupo en pacientes con Leucemia Ph+ que fueron resistentes o intolerantes a la terapia previa, el tiempo promedio de aparición para diarrea (todos los grados) fue de 2 días, y la mediana de duración de un evento fue 2 días. Entre los pacientes que experimentaron diarrea, la mediana de episodios de diarrea por paciente durante el tratamiento con bosutinib fue de 3 (rango 1-268). Basado en las reacciones adversas reportadas, la mediana de tiempo de la aparición de elevaciones tanto de ALT como de AST fue de 29 y 30 días, respectivamente, y la mediana de duración fue de 18 días y 18 días, respectivamente.

En el estudio de fase 1/2 de un solo grupo en pacientes con Leucemia Ph+ que eran resistentes o intolerantes a la terapia previa, 1 paciente (0,2%) presentó un intervalo QTcF

Acta No. 15 de 2020 SEM

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



(intervalo QT corregido con el método de Fridericia) mayor de 500 ms. Los pacientes con enfermedad cardiovascular importante o no controlada, incluida la prolongación del intervalo QT, estaban excluidos de este estudio clínico por los criterios del protocolo

En la Tabla 3 se identifican las reacciones adversas informadas para $\geq 10\%$ de los pacientes, para todos los grados y el porcentaje para las reacciones de Grados 3 o 4 para la población de seguridad de fase 1/2.

Tabla 3. Cantidad (en %) de Pacientes que Informaron $\geq 10\%$ de Reacciones Adversas por Todos los Grados y Grados 3 o 4 para la Población de Seguridad de Fase 1/2 con CML que fueron resistentes o intolerantes a la terapia previa

Clasificación Término preferido	LMC de Resistente Intolerante Imatinib N=284		FC LMC de o Resistente al Intolerante a ≥ 2 TKI N=119		LMC de FA, LMC de FB, LLA Ph+ N= 167	
	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)
Cualquier evento Adverso	283 (99.6)	197 (69.3)	119 (100)	73 (61.3)	164 (98.2)	128 (76.6)
Infecciones e infestaciones						
Infección de tracto respiratorio ^b	41 (14.4)	1 (<1)	18 (15.1)	1 (<1)	15 (8.9)	0
Nasofaringitis	38 (13.3)	0	13 (10.9)	0	8 (4.7)	0
Trastornos de la sangre y Sistema linfático						
Trombocitopenia ^c	118 (41.5)	72 (25.3)	45 (37.8)	31 (26.0)	73 (43.7)	64 (38.3)
Anemia ^d	83 (29.2)	38 (13.3)	24 (20.1)	8 (6.7)	65 (38.9)	43 (25.7)
Neutropenia ^e	46 (16.1)	28 (9.8)	25 (21.0)	19 (15.9)	36 (21.5)	33 (19.7)
Leucopenia ^f	37 (13.0)	15 (5.2)	5 (4.2)	1 (<1)	25 (14.9)	20 (11.9)
Trastornos de nutrición y metabolismo						
Apetito disminuido	42 (14.7)	2 (<1)	15 (12.6)	1 (<1)	20 (11.9)	0
Trastornos del sistema nervioso						
Cefalea	53 (18.6)	0	32 (26.8)	4 (3.3)	31 (18.5)	7 (4.1)
Mareos	25 (8.8)	0	18 (15.1)	0	21 (12.5)	1 (<1)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos*	65 (22.8)	0	25 (21.0)	0	33 (19.7)	0
Disnea	34 (11.9)	5 (1.7)	14 (11.7)	2 (1.6)	32 (19.1)	9 (5.3)
Efusión pleural	30 (10.5)	9 (3.1)	20 (16.8)	6 (5.0)	15 (8.9)	7 (4.1)
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	243 (85.5)	27 (9.5)	99 (83.1)	11 (9.2)	123 (73.6)	7 (4.1)

Acta No. 15 de 2020 SEM

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



Tabla 3. Cantidad (en %) de Pacientes que Informaron $\geq 10\%$ de Reacciones Adversas por Todos los Grados y Grados 3 o 4 para la Población de Seguridad de Fase $\frac{1}{2}$ con CML que fueron resistentes o intolerantes a la terapia previa

Clasificación Término preferido	Órgano-Sistema	LMC de Resistente Intolerante Imatinib N=284			FC LMC de Resistente Intolerante a ≥ 2 TKI N=119			FC LMC de FA, LMC de FB, LLA Ph+ N= 167		
		Todos los grados n (%)	los 3/4 n (%)	Grado 3/4 n (%)	Todos los grados n (%)	los 3/4 n (%)	Grado 3/4 n (%)	Todos los grados n (%)	los 3/4 n (%)	Grado 3/4 n (%)
Nausea		131 (46.1)	5 (1.7)		57 (47.8)	1 (<1)		80 (47.9)	3 (1.7)	
Vómito		106 (37.3)	11 (3.8)		45 (37.8)	1 (<1)		72 (43.1)	6 (3.5)	
Dolor abdominal ^g		127 (44.7)	7 (2.4)		43 (36.1)	1 (<1)		49 (29.3)	9 (5.3)	
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo										
Erupción ^h		106 (37.3)	26 (9.1)		36 (30.2)	5 (4.2)		52 (31.1)	8 (4.7)	
Prurito		27 (9.5)	2 (<1)		20 (16.8)	1 (<1)		10 (5.9)	0	
Trastornos musculoesqueleticos y del tejido conectivo										
Artralgia		47 (16.5)	3 (1.0)		21 (17.6)	1 (<1)		23 (13.7)	1 (<1)	
Dolor en la espalda		38 (13.3)	1 (<1)		14 (11.7)	3 (2.5)		16 (9.5)	3 (1.7)	
Trastornos generales y condiciones en el sitio de aplicación										
Pirexia		76 (26.7)	3 (1.0)		18 (15.1)	0		64 (38.3)	4 (2.3)	
Fatiga ⁱ		78 (27.4)	5 (1.7)		27 (22.6)	2 (1.6)		35 (20.9)	8 (4.7)	
Edema ^j		43 (15.1)	2 (<1)		16 (13.4)	0		28 (16.7)	1 (<1)	
Astenia		42 (14.7)	7 (2.4)		9 (7.5)	0		20 (11.9)	1 (<1)	
Investigaciones										
Incremento Alanina aminotransferasa		63 (22.1)	24 (8.4)		18 (15.1)	7 (5.8)		17 (10.1)	7 (4.1)	
Incremento Aspartato aminotransferasa		56 (19.7)	11 (3.8)		9 (7.5)	3 (2.5)		17 (10.1)	5 (2.9)	

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 3. Cantidad (en %) de Pacientes que Informaron $\geq 10\%$ de Reacciones Adversas por Todos los Grados y Grados 3 o 4 para la Población de Seguridad de Fase $\frac{1}{2}$ con CML que fueron resistentes o intolerantes a la terapia previa

Clasificación Término preferido	Órgano-Sistema grados	LMC de Resistente Intolerante Imatinib N=284			FC LMC de o Resistente al Intolerante a ≥ 2 TKI N=119			FC LMC de FA, LMC de o FB, LLA Ph+ N= 167		
		Todos n (%)	los n (%)	Grado 3/4 n (%)	Todos n (%)	los n (%)	Grado 3/4 n (%)	Todos n (%)	los n (%)	Grado 3/4 n (%)

Fecha : 02OCT15.

Nota: Las clasificaciones de los eventos adversos están basadas en el Diccionario Medico para Actividades Regulatorias (MedDRA, version 19.0)

Las columnas “Grado 3”, “Grado 4” Indican la toxicidad máxima.

Fuente: ae4t_adr_commonality_derived_rel_g34_safety - 25MAR17 21:30.

*No incluido en CDS.

Abreviaturas: LLA = leucemia linfoblástica aguda; LMC de FA = leucemia mielógena crónica de fase acelerada; LMC de FB = leucemia mielógena crónica de fase blástica; LMC de FC = leucemia mielógena crónica de fase crónica; Ph+ = cromosoma Filadelfia positivo; TKI = inhibidores de tirosina quinasa

^a Totales para el No. De sujetos en un nivel más alto no son necesariamente la suma de aquellos en los niveles menores ya que un sujeto puede reportar 2 o más eventos adversos diferentes dentro de la categoría más alta. La COS para algunos términos preferidos no sigue la clasificación MedDRA. Las clasificaciones de los eventos adversos están basados en el MedDRA version 19.0

^b La infección de tracto respiratorio incluye los siguientes términos preferidos: Infección de vías respiratorias bajas, Infección de tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, infección del tracto respiratorio superior, infección viral del tracto respiratorio superior.

^c La trombocitopenia incluye los siguientes términos preferidos: Disminución en el conteo de plaquetas, trombocitopenia.

^d Anemia incluye los siguientes términos preferidos: Anemia, Disminución en la Hemoglobina.

^e Neutropenia incluye los siguientes términos preferidos: Neutropenia, Disminución en el conteo de Neutrófilos.

^f Leucopenia incluye los siguientes términos preferidos: Leucopenia, disminución del conteo de células blancas sanguíneas.

^g Dolor abdominal incluye los siguientes términos preferidos: Molestia abdominal, dolor Abdominal, Dolor abdominal inferior, Dolor abdominal superior, sensibilidad Abdominal, Dolor gastrointestinal.

^h Erupción incluye los siguientes términos preferidos: Erupción, Erupción generalizada, Erupción macular, Erupción maculo-papular, Pápula eruptiva, Erupción con prurito.

ⁱ Fatiga incluye los siguientes términos preferidos: Fatiga, Malestar.

^j Edema incluye los siguientes términos preferidos: Edema facial, Edema localizado, Edema, Edema periférico.

Acta No. 15 de 2020 SEM

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



Resumen tabulado de las reacciones adversas (Tabla 4).

Las siguientes reacciones adversas fueron informadas en sujetos de estudios clínicos de bosutinib. Representan una evaluación de los datos de eventos adversos a partir de 1521 sujetos que recibieron al menos 1 dosis de bosutinib como agente único para el tratamiento de LMC de FC recientemente diagnosticada, LMC resistente o intolerante a la terapia previa, de otras leucemias Ph+ y de tumores sólidos malignos avanzados. Estas reacciones adversas se presentan conforme a la clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como: muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco comunes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $1/1000$), muy raras ($< 1/10.000$), se desconoce (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 4. Reacciones Adversas del Bosutinib

Infecciones e infestaciones	
Muy comunes	infección del aparato respiratorio (que incluye infección de las vías respiratorias superiores, infección de las vías respiratorias inferiores, infección viral de las vías respiratorias superiores, infección viral del aparato respiratorio superior) nasofaringitis)
Comunes	neumonía (que incluye bronconeumonía, neumonía atípica primaria), gripe, bronquitis,
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy comunes	Trombocitopenia (Incluyendo conteo de plaquetas disminuido, trombocitopenia), Anemia (Incluye anemia, disminución de la hemoglobina), Neutropenia (incluye neutropenia y disminución en el conteo de neutrófilos, Leucopenia (incluyendo leucopenia y disminución en el conteo de células blancas sanguíneas).
Poco comunes	neutropenia febril, granulocitopenia
Neoplasias Benignas, malignas y no especificadas (Incluyendo quistes y polipos)	
Poco Comun	Síndrome de Lisis tumoral
Trastornos del sistema inmune	
Poco comunes	Shock anafiláctico, hipersensibilidad al medicamento.
Trastornos metabólicos y alimentarios	
Muy comunes	disminución del apetito
Comunes	Hiperpotasemia (incluyendo incremento en el potasio sérico, hiperpotasemia), hipofosfatemia (incluyendo incremento en el fósforo sérico, Hipofosfatemia), deshidratación.
Trastornos del sistema nervioso	
Muy comunes	Dolor de cabeza
Comunes	Disgeusia, mareos
Trastornos del oído y el laberinto	

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 4. Reacciones Adversas del Bosutinib

Comunes	Tinnitus
Trastornos cardíacos	
Comunes	Derrame pericárdico. QT Electrocardiografico prolongado(síndrome QT largo)
Poco comunes	Pericarditis
Trastornos vasculares	
Comunes	Hipertensión (Incluyendo aumento de la presión sanguínea, incremento de la presión sistólica, hipertensión esencial, crisis hipertensiva)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy comunes	Disnea
Comunes	Derrame pleural
Poco comunes	Edema pulmonar agudo, insuficiencia respiratoria, hipertensión pulmonar
Trastornos gastrointestinales	
Muy comunes	Diarrea, vómitos, dolor abdominal, (que incluye dolor en la parte alta del abdomen, dolor en la parte baja del abdomen, malestar abdominal, sensibilidad abdominal, dolor gastrointestinal), náuseas
Comunes	Gastritis, hemorragia gastrointestinal (incluyendo hemorragia anal, hemorragia gástrica, hemorragia intestinal, hemorragia gastrointestinal inferior, hemorragia rectal, hemorragia gastrointestinal alta.
Poco comunes	Pancreatitis aguda.
Trastornos hepatobiliares	
Muy Comunes	Incremento Alanina aminotransferasa, incremento aspartato aminotransferasa
Comunes	Hepatotoxicidad (que incluye hepatitis, hepatitis tóxica, hepatotoxicidad , trastorno hepático), función hepática anormal (que incluye función hepática anormal, prueba de función hepática anormal, prueba de función hepática aumentada, incremento de transaminasas)
Poco comunes	lesión hepática
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	
Muy comunes	Erupción (que incluye erupción, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa).
Comunes	Urticaria, prurito, acné
Poco comunes	Eritema multiforme, erupción exfoliativa, erupción medicamentosa.
Frecuencia desconocida	Síndrome de Stevens- Johnson

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 4. Reacciones Adversas del Bosutinib

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Muy comunes	Artralgia, dolor de espalda.
Comunes	mialgia
Trastornos renales y urinarios	
Comunes	insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, falla renal
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	
Muy comunes	Fatiga (que incluye fatiga, malestar), pirexia, edema (que incluye edema facial, edema localizado, edema, edema periférico),astenia.
Comunes	Dolor en el pecho (que incluye malestar en el pecho), dolor.
Investigaciones	
Muy comunes	Aumento de ALT, aumento de AST, aumento de lipasa (incluyendo Hiperlipasemia).
Comunes	Aumento de amilasa en sangre, aumento de GGT, aumento de fosfoquinasa creatina en sangre, aumento de bilirrubina en sangre (incluyendo hiperbilirrubinemia), electrocardiograma de intervalo QT prolongado (incluyendo síndrome de QT prolongado, taquicardia ventricular), aumento de creatinina en sangre.

ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa;
GGT = gamma-glutamilttransferasa.

Nota: Los términos preferidos entre paréntesis se agruparon para determinar una frecuencia más exacta.

Sobredosis. La experiencia con sobredosis de bosutinib en estudios clínicos se limitó a casos aislados. No hubo informes de eventos adversos graves asociados a las sobredosis. A los pacientes que hayan tomado una sobredosis de bosutinib se les debe mantener en observación y proporcionar el tratamiento de apoyo adecuado.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar la solicitud de modificación de posología, la ipp y el inserto por cuanto incluye la siguiente información, la cual no corresponde con la indicación aprobada para el producto.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fase Crónica recién diagnosticada Ph + CML.

En pacientes con deterioro renal moderado (eliminación de creatinina [CrCl] de 30 a <50 mL/min, calculada con la fórmula de Cockcroft-Gault), la dosis recomendada de bosutinib es de 300 mg por día con alimentos (consulte las Secciones 4.4 y 5.2).

En pacientes con deterioro renal severo (CrCl <30 mL/min, calculada con la fórmula de Cockcroft-Gault), la dosis recomendada de bosutinib es de 300 mg por día con alimentos (consulte las Secciones 4.4 y 5.2).

El aumento escalonado de la dosis hasta llegar a 500 mg una vez por día con alimentos para pacientes con deterioro renal moderado o a 400 mg una vez por día con alimentos para pacientes con deterioro renal severo debe considerarse siempre y cuando los pacientes no presenten reacciones adversas moderadas persistentes y si ellos no alcanzan una respuesta hematológica, citogenética o molecular adecuada.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar los siguientes:

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de administración.

Anormalidades de la función hepática.

El tratamiento con bosutinib puede estar asociado con elevaciones en las transaminasas séricas (ALT, AST).

En 2 estudios aleatorizados de fase 3 en pacientes con LMC Ph+ de FC recientemente diagnosticada como en el estudio clínico de un solo grupo de fase 1/2 en pacientes con leucemia Ph+ tratados con terapia previa, las elevaciones de transaminasas ocurrieron, por lo general, al inicio del curso de tratamiento; de los pacientes que presentaron elevaciones de transaminasas de cualquier grado, más del 80% presentó su primer evento dentro de los primeros 3 meses.

En estudios clínicos con pacientes con cáncer, se presentaron elevaciones concurrentes en ALT o AST $\geq 3 \times$ LSN y la bilirrubina total superior a $2 \times$ LSN con el nivel de fosfatasa alcalina $< 2 \times$ LSN en 1 de cada 1611 (<0,1%) pacientes con datos de laboratorio disponibles de estudios clínicos de bosutinib. Estos resultados se observaron en un estudio de cáncer de mama de bosutinib en combinación con letrozol.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes que reciben bosutinib deben realizarse pruebas de función hepática mensuales durante los primeros 3 meses de tratamiento, o según indicación clínica. Los pacientes con elevaciones de transaminasas pueden controlarse mediante la suspensión temporaria de la administración del bosutinib, la reducción de la dosis y/o la interrupción del tratamiento con bosutinib.

Diarrea/vómitos.

El tratamiento con bosutinib puede estar asociado a eventos de diarrea y vómitos. Los pacientes que presenten estos eventos se deben controlar mediante tratamientos estándares, incluidos los medicamentos antidiarreicos y/o el reemplazo de líquidos. Además, estos eventos también pueden controlarse mediante la suspensión temporaria de la administración de bosutinib, la reducción de la dosis y/o la interrupción del tratamiento con bosutinib.

Mielosupresión.

El tratamiento con bosutinib puede estar asociado a la mielosupresión, definida como anemia, neutropenia y trombocitopenia. A los pacientes con leucemia Ph+ que realizaron un tratamiento previo y que reciben bosutinib, se les debe realizar un hemograma por semana durante el primer mes y, a partir de ahí, mensualmente o según indicación clínica.

Para aquellos pacientes con LMC Ph+ de FC recientemente diagnosticada, los hemogramas deben realizarse mensualmente durante los primeros 3 meses de tratamiento, o según indicación clínica.

La mielosupresión se puede controlar mediante la suspensión temporaria de la administración de bosutinib, la reducción de la dosis y/o la interrupción del tratamiento con bosutinib.

Retención de líquidos.

El tratamiento con bosutinib puede estar asociado a la retención de líquidos, que incluye los derrames pericardial y pleural y los edemas pulmonares y/o periféricos. Los pacientes deben monitorearse y controlarse mediante tratamientos estándares. Además, estos eventos también pueden controlarse mediante la suspensión

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



temporaria de la administración de bosutinib, la reducción de la dosis y/o la interrupción del tratamiento con bosutinib.

Deterioro hepático.

La exposición al bosutinib aumenta en pacientes con función hepática deteriorada. Se recomienda una dosis inicial más baja para los pacientes con deterioro hepático de leve a severo (en el periodo inicial).

Disfunción renal.

Se ha observado una disminución en el tiempo de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) en pacientes que reciben tratamiento con bosutinib.

Entre los 247 pacientes con LMC de FC tratado por lo menos por 3 meses, la disminución mediana desde la línea base en TFGe a los 3 meses fue de 4.9 ml/min/1.73 m². Entre los 216 pacientes tratados por al menos 12 meses, la disminución media de la línea base en TGFe a los 12 meses fue 11.1 ml/min/1.73 m². Entre los 429 pacientes con tipos de leucemia Ph+ tratados durante al menos 3 meses en el ensayo clínico de un solo grupo de Fase 1/2, la mediana de la disminución con respecto al valor inicial de la TFGe a los 3 meses fue de 5,29 mL/min/1,73 m². Entre los 167 pacientes tratados durante al menos 48 meses, la mediana de la disminución con respecto al valor inicial de la TFGe a los 48 meses fue de 10.51 mL/min/1,73 m². Monitoree a los pacientes para controlar su función renal en el periodo inicial y durante el tratamiento con bosutinib, y preste atención especial a aquellos pacientes con compromiso renal preexistente o factores de riesgo de la disfunción renal.

En un estudio de deterioro renal, las exposiciones al bosutinib aumentaron en pacientes con deterioro renal moderado o severo. Se recomienda una reducción en la dosis para los pacientes con deterioro renal moderado o severo.

Reactivación de la hepatitis B.

Se ha reportado reactivación de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus que reciban otros inhibidores de la tirosin quinasa (BCR-ABL) del punto de ruptura de la región de grupo-Abelson. Algunos casos resultaron en falla hepática aguda o hepatitis fulminante resultante en transfusión de hígado o en un desenlace fatal.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las pruebas para la infección por el virus de la hepatitis B (HBV) deben ser consideradas en pacientes que inicien el tratamiento con bosutinib. Los Expertos en daño hepático y en el tratamiento de la hepatitis B deben ser consultados en pacientes con serología positiva de hepatitis B (incluyendo aquellos con la enfermedad activa) y para pacientes que se muestren como positivo para infección por HBV durante el tratamiento. Los portadores de HBV que requieran tratamiento con bosutinib deben ser monitoreados constantemente por signos y síntomas de infección activa por HBV a través de la terapia y varios meses después de finalizada la terapia.

Inhibidores del citocromo P-450 (CYP)3A.

La exposición al bosutinib puede aumentarse cuando se lo administra de manera concomitante con inhibidores de CYP3A. Evite la administración concomitante de inhibidores de CYP3A potentes o moderados.

Inductores de CYP3A.

La exposición al bosutinib disminuye cuando se lo administra de manera concomitante con inductores de CYP3A. Evite la administración concomitante de inductores de CYP3A potentes o moderados.

Fertilidad, embarazo y lactancia.

Fertilidad.

Según descubrimientos no clínicos, el bosutinib tiene el potencial para deteriorar la función reproductiva y la fertilidad en los seres humanos.

En un estudio de fertilidad en ratas, la fertilidad disminuyó levemente en los machos con dosis de 70 mg/kg/día, cuando se apareaban con hembras sin tratamiento previo. Se observó un aumento en la resorción embrionaria a ≥ 10 mg/kg/día y disminuciones en los implantes y embriones viables a 30 mg/kg/día en hembras apareadas con machos sin tratamiento previo. La dosis a la que no se observaron efectos reproductivos adversos en machos (30 mg/kg/día) y hembras (3 mg/kg/día) dio como resultado exposiciones equivalentes a 0,6 y 0,3 veces, respectivamente, la exposición humana producida por la dosis clínica de 400 mg y 0.4 y 0.2 veces, respectivamente, la exposición humana producida por la dosis clínica de 500 mg (según el ABC no unida en las respectivas especies).

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Embarazo.

No se recomienda la administración del bosutinib durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos. Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con bosutinib y durante al menos 1 mes después de la dosis final. Los estudios en animales demostraron toxicidad reproductiva. Solo existen datos limitados sobre mujeres embarazadas que consuman bosutinib. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Si se administra bosutinib durante el embarazo o la paciente queda embarazada mientras se le administra bosutinib, la paciente debe ser advertida sobre el riesgo potencial para el feto.

En un estudio de transferencia de placenta en ratas Sprague-Dawley en estado de gravidez, se demostró la exposición del feto a la radiactividad derivada de bosutinib durante el embarazo. No hubo evidencia de toxicidad del desarrollo adversa en ratas de hasta 10 mg/kg/día a exposiciones iguales a 1,6 veces la exposición humana a la dosis de 400 mg y 1-2 veces la exposición humana a la dosis de 500 mg (según el ABC no unida en las respectivas especies). En un estudio de desarrollo pre y postnatal de ratas, hubo un número reducido de crías nacidas a ≥ 30 mg/kg/día, una mayor incidencia de pérdida total de camada y un menor crecimiento de crías después del nacimiento ocurrido a 70 mg/kg/día. La dosis a la que no se observaron efectos adversos en el desarrollo (10 mg/kg/día) dio lugar a exposiciones equivalentes a 1,3 y 1,0 veces la exposición humana como resultado de la dosis clínica de 400 mg y 500 mg, respectivamente (basado en el ABC no unido en las respectivas especies).

En un estudio de toxicidad del desarrollo en conejos en la posología tóxica para la madre de 30 mg/kg/día, se observaron anomalías en el feto (esternebras fundidas y 2 fetos con varias observaciones viscerales) y una leve disminución en el peso corporal del feto. La exposición a la dosis más alta probada en conejos (10 mg/kg/día) que no dio como resultado efectos adversos en el feto fue 0,9 veces la de los seres humanos a la dosis de 400 mg y 0,7 veces la de los seres humanos a la dosis de 500 mg (según el ABC no unida en las respectivas especies).

Lactancia.

Las mujeres que toman bosutinib no deben amamantar ni proporcionar leche materna a lactantes o niños. Aunque se desconoce si el bosutinib y sus metabolitos

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



se excretan en la leche humana, un estudio en animales demostró la excreción de radioactividad derivada de bosutinib en leche materna. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche humana, no puede excluirse el riesgo potencial para los lactantes. Después de una administración oral única (10 mg/kg) de bosutinib radiomarcado con [14C] a ratas lactantes Sprague-Dawley, la radiactividad se excretó de inmediato en la leche materna a las 0,5 horas después de la dosificación. La concentración de la radiactividad en la leche resultó hasta 8 veces mayor que en plasma. Esto permitió la aparición de concentraciones de radiactividad mensurables en el plasma de crías lactantes.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

No se han realizado estudios con respecto a los efectos del bosutinib sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Aquellos pacientes que consuman bosutinib que presenten mareos, fatiga, deterioro visual u otras reacciones adversas con un efecto potencial en la capacidad de conducir y utilizar maquinaria de manera segura deben abstenerse de realizar estas actividades mientras estas reacciones adversas persistan.

Nuevas reacciones adversas

Perfil de seguridad.

Estudio de Bosutinib 500 mg.

LMC Ph+ de Fase Crónica (FC) recientemente diagnosticada.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición al bosutinib 500 mg en 248 pacientes de un estudio clínico aleatorizado de fase 3 en pacientes recientemente diagnosticados con LMC Ph+ de FC. Los pacientes del grupo de tratamiento con bosutinib recibieron una mediana de 1655 dosis durante una mediana de 55.4 meses (rango: 0,03 a 75.7 meses), la mediana de la intensidad de la dosis fue de 467 mg/día.

Las reacciones adversas de cualquier grado de toxicidad informadas para $\geq 20\%$ de los pacientes del grupo de bosutinib fueron diarrea (70,2% de los pacientes), náuseas (35,0%), vómitos (34,6%), aumento del nivel de ALT (34,2%), trombocitopenia (33,0%), dolor abdominal (30,6%), anemia (28,2%), incremento en el nivel de AST (28,2%), y erupciones (27,8%).

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas grado 3 o 4 reportadas para $\geq 10\%$ de los pacientes en el grupo de bosutinib fueron aumento de nivel de ALT (19.4% de los pacientes), trombocitopenia (13.7%), incremento de lipasa (12,5%), y diarrea (12.1%).

La mediana de tiempo de la aparición de diarrea (todos los grados) en el grupo de bosutinib del estudio clínico aleatorizado de fase 3 fue de 3 días, y la mediana de la duración de un evento fue de 3 días. Entre los pacientes que experimentaron diarrea, la mediana de episodios de diarrea por paciente durante el tratamiento con Bosulif fue 3 (rango 1-88). El tiempo promedio para la aparición de las elevaciones de ALT o AST (de todos los grados) observados en pacientes recientemente diagnosticados con LMC Ph+ de FC en el estudio fue de 29 días y la duración promedio de un evento fue de 19 días y 15 días, respectivamente.

En el grupo de bosutinib del estudio clínico aleatorizado de fase 3 de pacientes recientemente diagnosticados con LMC Ph+ de FC, 2 pacientes (0,8%) presentaron un intervalo QTcF (intervalo QT corregido con el método de Fridericia) mayor de 500 ms en el grupo de bosutinib. En este estudio clínico, no se incluyó a pacientes con enfermedad cardiovascular importante o no controlada incluida la prolongación del intervalo QT. Se han realizado 2 informes de shock anafiláctico en el estudio sobre LMC Ph+ de FC recientemente diagnosticada de fase 3. Se interrumpió el tratamiento con bosutinib en ambos pacientes, y los eventos se resolvieron con tratamiento sintomático. Un evento ocurrió el primer día de la administración de bosutinib, y el otro se produjo el primer día de la reanudación del tratamiento con bosutinib luego de una interrupción de la dosis de, aproximadamente, 4 semanas

LMC Ph+ en Fase Crónica (FC), Fase Acelerada (FA) y Fase Blástica (FB) con Resistencia o Intolerancia al imatinib.

En el estudio clínico en fase 1/2 de un solo grupo, se inscribieron pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) Ph+ en fase crónica, acelerada o blástica o con leucemia linfoblástica aguda (LLA) Ph+ con resistencia o intolerancia a tratamientos anteriores. La población de seguridad (que recibió, al menos, 1 dosis de bosutinib) incluía 570 pacientes. Dentro de la población de seguridad, los 284 pacientes con LMC Ph+ de FC resistentes o intolerantes al imatinib tuvieron una mediana de duración del tratamiento con bosutinib de 26 meses, y la mediana de la intensidad de la dosis fue de 442 mg/día. Hubo 119 pacientes con LMC Ph+ de FC que tenían resistencia o intolerancia a ≥ 2 inhibidores de tirosina quinasa (TKI, incluidos imatinib, dasatinib y/o nilotinib), cuya mediana de duración del tratamiento con bosutinib fue de 9 meses y cuya mediana de la intensidad de la dosis fue de 442 mg/día. Hubo

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



167 pacientes con LMC Ph+ de FA, LMC Ph+ de FB o LLA que tenían resistencia o intolerancia, al menos, al imatinib y cuya mediana de duración del tratamiento con bosutinib fue de 10 meses, 3 meses y 1 mes, respectivamente. La mediana de las intensidades de la dosis fue de 425 mg/día, 456 mg/día y 475 mg/día, en las cohortes de LMC de FA, LMC de FB y LLA Ph+, respectivamente.

Después de un mínimo de 48 meses de seguimiento, las reacciones adversas de cualquier grado de toxicidad reportadas para $\geq 20\%$ de los pacientes en la población de seguridad de fase 1/2 fueron diarrea (82%), náuseas (47%), trombocitopenia (41%), vómitos (39%), erupciones (34%), anemia (31%), pirexia (29%), dolor abdominal (25%), fatiga (24%), tos (22%), y dolor de cabeza (21%).

En el estudio de fase 1/2 de un solo grupo en pacientes con Leucemia Ph+ que fueron resistentes o intolerantes a la terapia previa, el tiempo promedio de aparición para diarrea (todos los grados) fue de 2 días, y la mediana de duración de un evento fue 2 días. Entre los pacientes que experimentaron diarrea, la mediana de episodios de diarrea por paciente durante el tratamiento con bosulif fue de 3 (rango 1-268). Basado en las reacciones adversas reportadas, la mediana de tiempo de la aparición de elevaciones tanto de ALT como de AST fue de 29 y 30 días, respectivamente, y la mediana de duración fue de 18 días y 18 días, respectivamente.

En el estudio de fase 1/2 de un solo grupo en pacientes con Leucemia Ph+ que eran resistentes o intolerantes a la terapia previa, 1 paciente (0,2%) presentó un intervalo QTcF (intervalo QT corregido con el método de Fridericia) mayor de 500 ms. Los pacientes con enfermedad cardiovascular importante o no controlada, incluida la prolongación del intervalo QT, estaban excluidos de este estudio clínico por los criterios del protocolo

En la Tabla 3 se identifican las reacciones adversas informadas para $\geq 10\%$ de los pacientes, para todos los grados y el porcentaje para las reacciones de Grados 3 o 4 para la población de seguridad de fase 1/2.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 3. Cantidad (en %) de Pacientes que Informaron $\geq 10\%$ de Reacciones Adversas por Todos los Grados y Grados 3 o 4 para la Población de Seguridad de Fase $\frac{1}{2}$ con CML que fueron resistentes o intolerantes a la terapia previa

Clasificación Sistema Término preferido	Órgano-	LMC de Resistente Intolerante Imatinib N=284	FC o Resistente al Intolerante N=119	LMC de Resistente Intolerante a ≥ 2 TKI N=167	FC o Resistente Intolerante a ≥ 2 TKI N=167	LMC de FA, LMC de FB, LLA Ph+ N= 167	FC o Resistente Intolerante a ≥ 2 TKI N=167
		Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)
Cualquier evento Adverso		283 (99.6)	197 (69.3)	119 (100)	73 (61.3)	164 (98.2)	128 (76.6)
Infecciones e infestaciones							
Infección de tracto respiratorio ^b		41 (14.4)	1 (<1)	18 (15.1)	1 (<1)	15 (8.9)	0
Nasofaringitis		38 (13.3)	0	13 (10.9)	0	8 (4.7)	0
Trastornos de la sangre y Sistema linfático							
Trombocitopenia ^c		118 (41.5)	72 (25.3)	45 (37.8)	31 (26.0)	73 (43.7)	64 (38.3)
Anemia ^d		83 (29.2)	38 (13.3)	24 (20.1)	8 (6.7)	65 (38.9)	43 (25.7)
Neutropenia ^e		46 (16.1)	28 (9.8)	25 (21.0)	19 (15.9)	36 (21.5)	33 (19.7)
Leucopenia ^f		37 (13.0)	15 (5.2)	5 (4.2)	1 (<1)	25 (14.9)	20 (11.9)
Trastornos de nutrición y metabolismo							
Apetito disminuido		42 (14.7)	2 (<1)	15 (12.6)	1 (<1)	20 (11.9)	0
Trastornos del sistema nervioso							
Cefalea		53 (18.6)	0	32 (26.8)	4 (3.3)	31 (18.5)	7 (4.1)
Mareos		25 (8.8)	0	18 (15.1)	0	21 (12.5)	1 (<1)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos							
Tos*		65 (22.8)	0	25 (21.0)	0	33 (19.7)	0
Disnea		34 (11.9)	5 (1.7)	14 (11.7)	2 (1.6)	32 (19.1)	9 (5.3)
Efusión pleural		30 (10.5)	9 (3.1)	20 (16.8)	6 (5.0)	15 (8.9)	7 (4.1)
Trastornos gastrointestinales							
Diarrea		243 (85.5)	27 (9.5)	99 (83.1)	11 (9.2)	123 (73.6)	7 (4.1)
Nausea		131 (46.1)	5 (1.7)	57 (47.8)	1 (<1)	80 (47.9)	3 (1.7)
Vómito		106 (37.3)	11 (3.8)	45 (37.8)	1 (<1)	72 (43.1)	6 (3.5)
Dolor abdominal ^g		127 (44.7)	7 (2.4)	43 (36.1)	1 (<1)	49 (29.3)	9 (5.3)

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 3. Cantidad (en %) de Pacientes que Informaron $\geq 10\%$ de Reacciones Adversas por Todos los Grados y Grados 3 o 4 para la Población de Seguridad de Fase $\frac{1}{2}$ con CML que fueron resistentes o intolerantes a la terapia previa

LMC que fueron resistentes o intolerantes a la terapia previa							
		LMC de Resistente Intolerante Imatinib N=284	FC de o Resistente al Intolerante a N=119	FC de o Resistente a ≥ 2 TKI N= 167	LMC de FA, LMC de FB, LLA Ph+	LMC de	
Clasificación	Órgano-	Todos los	Grado	Todos los	Grado	Todos los	Grado
Sistema		grados	3/4	grados	3/4	grados	3/4
Término preferido		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo							
Erupción ^h		106 (37.3)	26 (9.1)	36 (30.2)	5 (4.2)	52 (31.1)	8 (4.7)
Prurito		27 (9.5)	2 (<1)	20 (16.8)	1 (<1)	10 (5.9)	0
Trastornos musculoesqueleticos y del tejido conectivo							
Artralgia		47 (16.5)	3 (1.0)	21 (17.6)	1 (<1)	23 (13.7)	1 (<1)
Dolor en la espalda		38 (13.3)	1 (<1)	14 (11.7)	3 (2.5)	16 (9.5)	3 (1.7)
Trastornos generales y condiciones en el sitio de aplicación							
Pirexia		76 (26.7)	3 (1.0)	18 (15.1)	0	64 (38.3)	4 (2.3)
Fatiga ⁱ		78 (27.4)	5 (1.7)	27 (22.6)	2 (1.6)	35 (20.9)	8 (4.7)
Edema ^j		43 (15.1)	2 (<1)	16 (13.4)	0	28 (16.7)	1 (<1)
Astenia		42 (14.7)	7 (2.4)	9 (7.5)	0	20 (11.9)	1 (<1)
Investigaciones							
Incremento aminotransferasa	Alanina	63 (22.1)	24 (8.4)	18 (15.1)	7 (5.8)	17 (10.1)	7 (4.1)
Incremento aminotransferasa	Aspartato	56 (19.7)	11 (3.8)	9 (7.5)	3 (2.5)	17 (10.1)	5 (2.9)

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 3. Cantidad (en %) de Pacientes que Informaron $\geq 10\%$ de Reacciones Adversas por Todos los Grados y Grados 3 o 4 para la Población de Seguridad de Fase $\frac{1}{2}$ con CML que fueron resistentes o intolerantes a la terapia previa

LMC que fueron resistentes o intolerantes a la terapia previa							
		LMC de Resistente Intolerante Imatinib N=284	FC o al	LMC de Resistente Intolerante a ≥ 2 TKI N=119	FC o	LMC de FA, LMC de FB, LLA Ph+ N= 167	
Clasificación Sistema	Órgano-	Todos los grados	Grado 3/4	Todos los grados	Grado 3/4	Todos los grados	Grado 3/4
Término preferido		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)

Fecha: 02OCT15.

Nota: Las clasificaciones de los eventos adversos están basadas en el Diccionario Medico para Actividades Regulatorias (MedDRA, version 19.0)

Las columnas “Grado 3”, “Grado 4” Indican la toxicidad máxima.

Fuente: ae4t_adr_commonality_derived_rel_g34_safety - 25MAR17 21:30.

*No incluido en CDS.

Abreviaturas: LLA = leucemia linfoblástica aguda; LMC de FA = leucemia mielógena crónica de fase acelerada; LMC de FB = leucemia mielógena crónica de fase blástica; LMC de FC = leucemia mielógena crónica de fase crónica; Ph+ = cromosoma Filadelfia positivo; TKI = inhibidores de tirosina quinasa

^a Totales para el No. De sujetos en un nivel más alto no son necesariamente la suma de aquellos en los niveles menores ya que un sujeto puede reportar 2 o más eventos adversos diferentes dentro de la categoría más alta. La COS para algunos términos preferidos no sigue la clasificación MedDRA. Las clasificaciones de los eventos adversos están basados en el MedDRA version 19.0

^b La infección de tracto respiratorio incluye los siguientes términos preferidos: Infección de vías respiratorias bajas, Infección de tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, infección del tracto respiratorio superior, infección viral del tracto respiratorio superior.

^c La trombocitopenia incluye los siguientes términos preferidos: Disminución en el conteo de plaquetas, trombocitopenia.

^d Anemia incluye los siguientes términos preferidos: Anemia, Disminución en la Hemoglobina.

^e Neutropenia incluye los siguientes términos preferidos: Neutropenia, Disminución en el conteo de Neutrófilos.

^f Leucopenia incluye los siguientes términos preferidos: Leucopenia, disminución del conteo de células blancas sanguíneas.

^g Dolor abdominal incluye los siguientes términos preferidos: Molestia abdominal, dolor Abdominal, Dolor abdominal inferior, Dolor abdominal superior, sensibilidad Abdominal, Dolor gastrointestinal.

^h Erupción incluye los siguientes términos preferidos: Erupción, Erupción generalizada, Erupción macular, Erupción maculo-papular, Pápula eruptiva, Erupción con prurito.

Acta No. 15 de 2020 SEM

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



Tabla 3. Cantidad (en %) de Pacientes que Informaron $\geq 10\%$ de Reacciones Adversas por Todos los Grados y Grados 3 o 4 para la Población de Seguridad de Fase $\frac{1}{2}$ con CML que fueron resistentes o intolerantes a la terapia previa

Clasificación Sistema Término preferido	Órgano-	LMC de Resistente Intolerante Imatinib N=284	FC LMC de o Resistente al Intolerante a N=119	LMC de Resistente o FB, LLA Ph+ N= 167	LMC de FA, LMC de Grado 3/4
		Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)

ⁱ Fatiga incluye los siguientes términos preferidos: Fatiga, Malestar.

^j Edema incluye los siguientes términos preferidos: Edema facial, Edema localizado, Edema, Edema periférico.

Resumen tabulado de las reacciones adversas (Tabla 4).

Las siguientes reacciones adversas fueron informadas en sujetos de estudios clínicos de bosutinib. Representan una evaluación de los datos de eventos adversos a partir de 1521 sujetos que recibieron al menos 1 dosis de bosutinib como agente único para el tratamiento de LMC de FC recientemente diagnosticada, LMC resistente o intolerante a la terapia previa, de otras leucemias Ph+ y de tumores sólidos malignos avanzados. Estas reacciones adversas se presentan conforme a la clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como: muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco comunes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $1/1000$), muy raras ($< 1/10.000$), se desconoce (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 4. Reacciones Adversas del Bosutinib

Infecciones e infestaciones

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 4. Reacciones Adversas del Bosutinib

Muy comunes	infección del aparato respiratorio (que incluye infección de las vías respiratorias superiores, infección de las vías respiratorias inferiores, infección viral de las vías respiratorias superiores, infección viral del aparato respiratorio superior) nasofaringitis)
Comunes	neumonía (que incluye bronconeumonía, neumonía atípica primaria), gripe, bronquitis,
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy comunes	Trombocitopenia (Incluyendo conteo de plaquetas disminuido, trombocitopenia), Anemia (Incluye anemia, disminución de la hemoglobina), Neutropenia (incluye neutropenia y disminución en el conteo de neutrófilos, Leucopenia (incluyendo leucopenia y disminución en el conteo de células blancas sanguíneas).
Poco comunes	neutropenia febril, granulocitopenia
Neoplasias Benignas, malignas y no especificadas (Incluyendo quistes y polipos)	
Poco Común	Síndrome de Lisis tumoral
Trastornos del sistema inmune	
Poco comunes	Shock anafiláctico, hipersensibilidad al medicamento.
Trastornos metabólicos y alimentarios	
Muy comunes	disminución del apetito
Comunes	Hiperpotasemia (incluyendo incremento en el potasio sérico, hiperpotasemia), hipofosfatemia (incluyendo incremento en el fósforo sérico, Hipofosfatemia), deshidratación.
Trastornos del sistema nervioso	
Muy comunes	Dolor de cabeza
Comunes	Disgeusia, mareos
Trastornos del oído y el laberinto	
Comunes	Tinnitus
Trastornos cardíacos	
Comunes	Derrame pericárdico. QT Electrocardiografico prolongado(síndrome QT largo)
Poco comunes	Pericarditis
Trastornos vasculares	
Comunes	Hipertensión (Incluyendo aumento de la presión sanguínea, incremento de la presión sistólica, hipertensión esencial, crisis hipertensiva)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy comunes	Disnea
Comunes	Derrame pleural
Poco comunes	Edema pulmonar agudo, insuficiencia respiratoria, hipertensión pulmonar

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 4. Reacciones Adversas del Bosutinib

Trastornos gastrointestinales

Muy comunes Diarrea, vómitos, dolor abdominal, (que incluye dolor en la parte alta del abdomen, dolor en la parte baja del abdomen, malestar abdominal, sensibilidad abdominal, dolor gastrointestinal), náuseas

Comunes Gastritis, hemorragia gastrointestinal (incluyendo hemorragia anal, hemorragia gástrica, hemorragia intestinal, hemorragia gastrointestinal inferior, hemorragia rectal, hemorragia gastrointestinal alta.

Poco comunes Pancreatitis aguda.

Trastornos hepatobiliares

Muy Comunes Incremento Alanina aminotransferasa, incremento aspartato aminotransferasa

Comunes Hepatotoxicidad (que incluye hepatitis, hepatitis tóxica, hepatotoxicidad, trastorno hepático), función hepática anormal (que incluye función hepática anormal, prueba de función hepática anormal, prueba de función hepática aumentada, incremento de transaminasas)

Poco comunes lesión hepática

Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos

Muy comunes Erupción (que incluye erupción, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa).

Comunes Urticaria, prurito, acné

Poco comunes Eritema multiforme, erupción exfoliativa, erupción medicamentosa.

Frecuencia desconocida Síndrome de Stevens- Johnson

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Muy comunes Artralgia, dolor de espalda.

Comunes mialgia

Trastornos renales y urinarios

Comunes insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, falla renal

Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración

Muy comunes Fatiga (que incluye fatiga, malestar), pirexia, edema (que incluye edema facial, edema localizado, edema, edema periférico),astenia.

Comunes Dolor en el pecho (que incluye malestar en el pecho), dolor.

Acta No. 15 de 2020 SEM

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(t) 2948700

www.invima.gov.co





Tabla 4. Reacciones Adversas del Bosutinib

Investigaciones	
Muy comunes	Aumento de ALT, aumento de AST, aumento de lipasa (incluyendo Hiperlipasemia).
Comunes	Aumento de amilasa en sangre, aumento de GGT, aumento de fosfoquinasa creatina en sangre, aumento de bilirrubina en sangre (incluyendo hiperbilirrubinemia), electrocardiograma de intervalo QT prolongado (incluyendo síndrome de QT prolongado, taquicardia ventricular), aumento de creatinina en sangre.

ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa;
GGT = gamma-glutamilttransferasa.

Nota: Los términos preferidos entre paréntesis se agruparon para determinar una frecuencia más exacta.

Sobredosis. La experiencia con sobredosis de bosutinib en estudios clínicos se limitó a casos aislados. No hubo informes de eventos adversos graves asociados a las sobredosis. A los pacientes que hayan tomado una sobredosis de bosutinib se les debe mantener en observación y proporcionar el tratamiento de apoyo adecuado.

3.1.9.22. DEPO-MEDROL 40 MG/ML SUSPENSION INYECTABLE DEPO-MEDROL 40 MG / ML SUSPENSION INYECTABLE X 5 ML

Expediente : 19927243 / 19967591
Radicado : 20201004620 / 20201004625
Fecha : 13/01/2020
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

- Cada 1 mL de suspensión inyectable contiene 40 mg de Metilprednisolona Acetato
- Cada 1 mL de suspensión inyectable contiene 40 mg de Metilprednisolona Acetato Esteril Micronizado

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:

Terapia corticosteroide.

Contraindicaciones:

En presencia de infección aguda, no emplee la administración intrasinovial, intrabursal o intratendinosa.

Las personas que están bajo tratamiento con medicamentos que suprimen el sistema inmunitario son más susceptibles a infecciones que las personas sanas. La varicela y el sarampión, por ejemplo, pueden tener un curso más serio o incluso mortal en niños o adultos no inmunes bajo tratamiento con corticoesteroides.

La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas está contraindicada en pacientes que están recibiendo dosis inmunosupresoras de corticoesteroides. La administración de vacunas inactivadas puede realizarse a pacientes que están recibiendo dosis inmunosupresoras de corticoesteroides; sin embargo, la respuesta a dichas vacunas puede disminuirse. Los procedimientos de inmunización indicados pueden realizarse en pacientes que están recibiendo dosis no inmunosupresoras de corticoesteroides.

El uso de corticoesteroides en tuberculosis activa deberá restringirse a los casos de tuberculosis fulminante o diseminada en los cuales el corticoesteroide se usa para el manejo de la enfermedad en conjunción con un régimen antituberculoso apropiado.

En caso que los corticoesteroides estén indicados en pacientes con tuberculosis latente o exista reactividad a la tuberculina, será necesaria una estrecha vigilancia dado que puede ocurrir reactivación de la enfermedad. Durante la terapia prolongada con corticoesteroides, estos pacientes deberán recibir quimiopprofilaxis.

Se ha reportado ocurrencia del sarcoma de kaposi en pacientes que estaban recibiendo terapia con corticoesteroides. La interrupción de los corticoesteroides puede conllevar a la remisión clínica.

El papel de los corticoesteroides en el choque séptico es controversial, con estudios iniciales que reportan efectos tanto benéficos como nocivos. Más recientemente, se ha sugerido que la suplementación con corticoesteroides es benéfica en pacientes con choque séptico establecido que presentan insuficiencia suprarrenal. Sin embargo, no se

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



recomienda su utilización rutinaria en el choque séptico. Una revisión sistémica de la utilización de corticoesteroides a dosis altas y corta duración no respalda su utilización. Sin embargo, los metaanálisis y una revisión sugieren que tratamientos más prolongados (5-11 días) de corticoesteroides a bajas dosis pueden reducir la mortalidad, especialmente en pacientes con choque séptico dependiente de los vasopresores.

Efectos sobre el sistema inmunitario

Pueden presentarse reacciones alérgicas. Debido a la ocurrencia de casos raros de reacciones anafilácticas/anafilactoides en pacientes que reciben terapia parenteral con corticoesteroides, deberán tomarse medidas de precaución apropiadas antes de la administración, especialmente cuando el paciente tiene antecedentes de alergia a cualquier medicamento.

Efectos endocrinos

En pacientes bajo terapia con corticoesteroides sometidos a estrés inusual está indicado el incremento de la dosificación de corticoesteroides de acción rápida antes, durante y después de la situación estresante.

Dosis farmacológicas de corticoesteroides administradas durante periodos prolongados pueden producir supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (hhs) (insuficiencia corticosuprarrenal secundaria). El grado y duración de la insuficiencia corticosuprarrenal producida varían entre los pacientes y depende de la dosis, la frecuencia, el tiempo de administración y la duración del tratamiento con glucocorticoesteroides. Este efecto puede minimizarse utilizando un tratamiento día por medio.

Además, la insuficiencia suprarrenal aguda que produce desenlaces mortales puede presentarse si los glucocorticoesteroides se interrumpen abruptamente.

La insuficiencia corticosuprarrenal secundaria puede, por tanto minimizarse mediante la reducción gradual de la dosis. Este tipo de insuficiencia relativa puede persistir durante meses después de la interrupción del tratamiento; por tanto, en cualquier situación de estrés que ocurra durante dicho periodo, deberá volverse a instaurar la hormonoterapia.

Puede también presentarse "síndrome de abstinencia" de esteroides aparentemente no relacionado con la insuficiencia corticosuprarrenal después de la interrupción abrupta de los glucocorticoesteroides. Este síndrome incluye síntomas como anorexia, náuseas, vómito, letargia, cefalea, fiebre, dolor articular, descamación, mialgia, pérdida de peso e hipotensión. Se cree que estos efectos se deben al cambio repentino en la concentración de glucocorticoesteroides, más que a niveles bajos de corticoesteroides.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debido a que los glucocorticoesteroides pueden producir o agravar el síndrome de cushing, deberán evitarse los glucocorticoesteroides en pacientes con enfermedad de cushing.

Existe un aumento del efecto de los corticoesteroides en pacientes con hipotiroidismo.

Metabolismo y nutrición

Los corticoesteroides, incluida la metilprednisolona, pueden aumentar la glicemia, empeorar la diabetes preexistente y predisponer a las personas en tratamiento prolongado con corticoesteroides a la diabetes mellitus.

Efectos psiquiátricos

Pueden aparecer trastornos psíquicos con el uso de corticoesteroides, los cuales pueden ir desde euforia, insomnio, cambios de humor, cambios en la personalidad y depresión severa hasta claras manifestaciones psicóticas. Además, la inestabilidad emocional o las tendencias psicóticas pueden empeorar por causa de los corticoesteroides.

Pueden presentarse reacciones adversas psiquiátricas graves con los esteroides sistémicos. Los síntomas aparecen a los pocos días o semanas de iniciado el tratamiento. La mayoría de las reacciones desaparecen después de la reducción de la dosis o interrupción del medicamento, aunque podría requerirse tratamiento específico. Se han reportado efectos psicológicos una vez suspendidos los corticoesteroides; se desconoce la frecuencia. Debe recomendarse a los pacientes/cuidadores buscar atención médica si se desarrollan síntomas psicológicos en el paciente, especialmente si se sospecha depresión o ideas suicidas. Debe advertirse a los pacientes/cuidadores sobre las posibles alteraciones psiquiátricas que pueden ocurrir durante o inmediatamente después de la disminución gradual de la dosis/interrupción de los esteroides sistémicos.

Efectos sobre el sistema nervioso

Los corticoesteroides deben utilizarse con precaución en pacientes con crisis epilépticas.

Los corticoesteroides deben utilizarse con precaución en pacientes con miastenia gravis.

Aunque los ensayos clínicos controlados han demostrado que los corticoesteroides parecen eficaces para aumentar la velocidad de la resolución de exacerbaciones agudas de la esclerosis múltiple, no mostraron que los corticoesteroides afecten el desenlace final o la historia natural de la enfermedad. Los estudios mostraron que dosis relativamente altas de corticoesteroides son necesarias para demostrar un efecto significativo.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hay informes de lipomatosis epidural en pacientes a quienes se administran corticoesteroides, con uso a largo plazo y en altas dosis.

Efectos oculares

El uso prolongado de corticoesteroides puede producir cataratas posterosubcapsulares y cataratas nucleares (particularmente en niños), exoftalmos o aumento de la presión intraocular que podría conllevar a glaucoma con posibles daños en el nervio óptico, y puede estimular el establecimiento de infecciones oculares secundarias causadas por hongos o virus.

Los corticoesteroides deben usarse cautelosamente en pacientes con herpes simplex ocular debido al riesgo de perforación de la córnea.

La terapia con corticoesteroides se ha asociado a coriorretinopatía serosa central que puede ocasionar desprendimiento de retina.

Efectos cardíacos

Los efectos de los glucocorticoesteroides sobre el sistema cardiovascular, por ejemplo dislipidemia e hipertensión, pueden predisponer a los pacientes tratados, con factores de riesgo cardiovasculares existentes, a efectos cardiovasculares adicionales si se utilizan dosis altas y tratamientos prolongados. En consecuencia, debe utilizarse con precaución en dichos pacientes y deberá prestarse atención a la modificación del riesgo y realizar control cardíaco adicional si es necesario.

En caso de insuficiencia cardíaca congestiva, los corticoesteroides sistémicos deben utilizarse con precaución y únicamente si es estrictamente necesario.

Efectos vasculares

Se ha reportado trombosis, incluyendo tromboembolismo venoso, con el uso de corticosteroides.

Como resultado, los corticosteroides deben utilizarse con precaución en pacientes que tienen o puedan estar predispuestos a trastornos tromboembólicos.

Los corticoesteroides deben utilizarse con precaución en pacientes con hipertensión.

Efectos gastrointestinales

Altas dosis de corticosteroides pueden producir pancreatitis aguda.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No existe consenso universal sobre si los corticoesteroides por sí mismos son responsables de las úlceras pépticas encontradas durante el tratamiento; sin embargo, el tratamiento con glucocorticoesteroides puede enmascarar los síntomas de úlcera péptica, de modo que puede ocurrir perforación o hemorragia sin presencia de dolor significativo. La terapia con glucocorticoides puede enmascarar una peritonitis u otros signos o síntomas asociados con trastornos gastrointestinales, como perforación, obstrucción o pancreatitis. La combinación con antiinflamatorios no esteroideos (aíne), aumenta el riesgo de úlcera gastrointestinal.

Los corticoesteroides deben usarse con cautela en colitis ulcerativa no específica principalmente cuando exista la probabilidad inminente de perforación, abscesos u otra infección piogénica. Debe tenerse cautela en los casos de diverticulitis, anastomosis intestinal reciente, úlcera péptica activa o latente, cuando los esteroides se usan como monoterapia o como terapia adyuvante.

Efectos hepatobiliares

Se han informado trastornos hepatobiliares que pueden ser reversibles después de la suspensión del tratamiento. Por lo tanto, el monitoreo adecuado es necesario.

Efectos musculoesqueléticos

Se reportó miopatía aguda con la utilización de dosis altas de corticoesteroides que ocurrió más a menudo en pacientes con trastornos de la transmisión neuromuscular (por ejemplo miastenia gravis) o en pacientes que estaban recibiendo tratamiento concomitante con anticolinérgicos, como por ejemplo medicamentos que producen bloqueo neuromuscular (como pancuronio). Estamiopatía aguda es generalizada, puede comprometer músculos oculares y respiratorios y conllevar a cuadriparesia. Puede ocurrir elevación de creatinquinasa. La mejoría clínica o recuperación después de la interrupción de los corticoesteroides puede requerir semanas a años.

La osteoporosis es un efecto adverso común asociado con la utilización prolongada de dosis altas de glucocorticoesteroides.

En adultos mayores debe considerarse el riesgo de osteoporosis y osteonecrosis.

Trastornos renales y urinarios

Se debe tener precaución en pacientes con esclerosis sistémica debido a que se ha observado un aumento en la incidencia de crisis renal esclerodérmica con el uso de corticoides, incluyendo metilprednisolona.

Los corticoesteroides deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pruebas de laboratorio.

Dosis medias y altas de hidrocortisona o cortisona pueden producir elevación de la presión sanguínea, retención de sal y agua y aumento en la eliminación de potasio. Estos efectos son menos probables con derivados sintéticos, excepto cuando se utilizan en dosis altas. La restricción de la sal de los alimentos y la suplementación con potasio podrían ser necesarias. Todos los corticoesteroides aumentan la eliminación de calcio.

Heridas, envenenamiento y complicaciones durante procedimientos

Los corticosteroides sistémicos no están indicados y por tanto no se deben utilizar para el tratamiento de lesiones cerebrales traumáticas. Un estudio multicéntrico reveló un aumento de la mortalidad a las 2 semanas y 6 meses después de la lesión en los pacientes que recibieron succinato sódico de metilprednisolona en comparación con el placebo. No se ha establecido asociación causal con el tratamiento establecido.

Otros

Debido a que las complicaciones del tratamiento con glucocorticoesteroides son dependientes de la dosis y de la duración del tratamiento, deberá hacerse una evaluación riesgo/beneficio para cada caso individual respecto a la dosis a emplear y la duración del tratamiento, y para definir si la terapia será diaria o intermitente.

La aspirina y los antiinflamatorios no esteroides deben utilizarse con precaución con los corticoesteroides.

Se han reportado crisis de feocromocitoma, las cuales pueden ser fatales, después de la administración de corticoesteroides sistémicos. Solo deben administrarse corticoesteroides a pacientes con feocromocitoma, sospechado o identificado, después de una evaluación riesgo/beneficio apropiada.

Utilización en niños

La siguiente afirmación se aplica solamente cuando se incluye alcohol bencílico en la formulación:

El alcohol bencílico como conservante ha sido asociado con eventos adversos graves, entre ellos el "síndrome de jadeo" y la muerte en pacientes pediátricos. Aunque las dosis clínicas normales de este producto aportan por lo general cantidades de alcohol bencílico que son considerablemente inferiores a las informadas en relación con el "síndrome de jadeo", se desconoce la cantidad mínima de alcohol bencílico con la que puede ocurrir toxicidad. El riesgo de toxicidad por alcohol bencílico depende de la cantidad administrada y de la

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



capacidad del hígado y los riñones para eliminar el químico. Es más probable que los bebés prematuros y los niños con poco peso al nacer manifiesten toxicidad.

Deberá observarse cuidadosamente el crecimiento de lactantes y niños bajo tratamiento prolongado con corticoesteroides. Puede suprimirse el crecimiento corporal en niños que reciban glucocorticoesteroides en terapia de largo plazo y con dosis diarias divididas. El uso de este régimen deberá restringirse solo para las indicaciones más serias.

Los lactantes y los niños bajo tratamiento prolongado con corticoesteroides se encuentran en riesgo especial de aumento de la presión intracraneal.

Las dosis altas de corticoesteroides pueden producir pancreatitis en niños.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Fertilidad

Estudios en animales demostraron que los corticosteroides deterioran la fertilidad.

Embarazo:

Estudios realizados en animales han revelado que los corticoesteroides, administrados a las madres, pueden causar malformaciones fetales. Sin embargo, los corticosteroides no parecen causar anomalías congénitas cuando se da en mujeres embarazadas. Como no se han realizado estudios adecuados de reproducción en humanos con acetato de metilprednisolona, este medicamento debería utilizarse durante el embarazo solo después de una cuidadosa evaluación de la relación riesgo/beneficio para la madre y el feto.

Los corticoesteroides atraviesan fácilmente la placenta. Un estudio retrospectivo encontró aumento en la incidencia de bajo peso al nacer en bebés nacidos de madres que estaban recibiendo corticoesteroides. En humanos, el riesgo de bajo peso al nacer parece estar vinculado con la dosis, y puede reducirse al administrar dosis más bajas de corticosteroides.

Los niños nacidos de madres que hayan recibido dosis sustanciales de corticoesteroides durante el embarazo, deben ser cuidadosamente observados y evaluados en busca de signos de insuficiencia suprarrenal, aunque la insuficiencia suprarrenal parece rara en los niños que fueron expuestos en el útero a los corticoesteroides.

Se han observado cataratas en niños nacidos de madres tratadas durante periodos prolongados con corticoesteroides durante el embarazo.

No se conocen los efectos de los corticoesteroides sobre el trabajo de parto y el parto.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El alcohol bencílico puede atravesar la placenta.

Lactancia

Los corticoesteroides se distribuyen en la leche materna.

Los corticoesteroides presentes en la leche materna pueden suprimir el crecimiento e interferir con la producción de glucocorticoesteroides endógenos de los niños lactados. Este medicamento debería consumirse durante la lactancia solo después de una cuidadosa evaluación de la relación riesgo/beneficio para la madre y el lactante.

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas:

El efecto de los corticoesteroides sobre la capacidad para conducir u operar máquinas no se ha evaluado sistemáticamente. Efectos indeseables como mareo, vértigo, alteraciones visuales y fatiga, son posibles después del tratamiento con corticoesteroides. Si se producen, los pacientes no deben conducir, ni operar máquinas.

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
- Información para prescribir basada en CDSv14.0_03Dic2018_v2
- Resumen de advertencias y precauciones para Caja

Nueva dosificación

Debido a las posibles incompatibilidades físicas, DEPO-MEDROL Suspensión Acuosa Estéril (acetato de metilprednisolona) no deberá diluirse, ni mezclarse con otras soluciones. Antes de la administración las suspensiones parenterales deberán inspeccionarse visualmente para descartar la presencia de partículas suspendidas y decoloración, siempre y cuando el medicamento y el recipiente lo permitan.

Administración para Efectos Locales.

La terapia con DEPO-MEDROL no elimina la necesidad de implementar las medidas convencionales empleadas. Aunque este método de tratamiento disminuye los síntomas, no representa una cura, y la hormona no tiene ningún efecto sobre la causa de la inflamación.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



1. Artritis Reumatoide y Osteoartritis. La dosis para administración intraarticular depende del tamaño de la articulación y varía con la severidad de la condición en cada paciente. En casos crónicos, las inyecciones pueden repetirse a intervalos que van desde una a cinco o más semanas, dependiendo del grado de alivio obtenido con la inyección inicial.

Las dosis indicadas en la siguiente Tabla se suministran como guía general:

Tabla 1. Guía Posológica General.

Tamaño de la Articulación	Ejemplos	Rango de Dosificación
Grande	Rodilla Tobillo Hombro	20-80 mg
Mediana	Codos Muñecas	10-40 mg
Pequeña	Metacarpofalángica Interfalángica Esternoclavicular Acromioclavicular	4-10 mg

Procedimiento: Se recomienda revisar la anatomía de la articulación involucrada antes de intentar la inyección intraarticular. Con el fin de obtener pleno efecto antiinflamatorio, es importante que la inyección se realice dentro del espacio sinovial. Empleando la misma técnica estéril usada para punción lumbar, se inserta rápidamente una aguja estéril calibre 20-24 (acoplada a una jeringa seca) dentro de la cavidad sinovial. La infiltración de procaína es opcional. La aspiración de unas pocas gotas de líquido articular con una jeringa sirve para comprobar que la aguja ha penetrado el espacio articular. El sitio de inyección para cada articulación es aquel lugar en donde la cavidad sinovial es más superficial y con menos vasos y nervios grandes. Con la aguja en el lugar, se retira la jeringa de aspiración y se sustituye por una segunda jeringa con la cantidad deseada de DEPOMEDROL.

Se retrae luego el émbolo ligeramente hacia fuera para aspirar líquido sinovial y asegurar que la aguja se encuentra todavía en el espacio sinovial. Después de la inyección, la articulación se mueve suavemente unas pocas veces para ayudar a mezclar el líquido sinovial y la suspensión. El sitio se cubre con un pequeño vendaje estéril.

Los sitios apropiados para la inyección intraarticular incluyen: rodilla, tobillo, muñeca, codo, hombro y articulaciones falángicas y de la cadera. Debido a que ocasionalmente hay dificultades para entrar en la articulación de la cadera, deberán tomarse precauciones a fin

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de evitar punzar cualquiera de los vasos sanguíneos grandes del área. Las articulaciones no apropiadas para la inyección son las anatómicamente inaccesibles, como las articulaciones espinales y especialmente las articulaciones sacroilíacas que no poseen espacios sinoviales. Los fracasos de los tratamientos son con mucha frecuencia el resultado de la penetración fallida al espacio articular. Poco o ningún beneficio podrá obtenerse luego de la inyección en el tejido aledaño. Si se presentan fracasos terapéuticos cuando las inyecciones se colocan certeramente en los espacios sinoviales, según se determina por la aspiración de líquido, repetir las inyecciones será de poca utilidad.

La terapia local no altera el proceso de la enfermedad subyacente. Siempre que sea posible, deberá emplearse terapia integral incluyendo fisioterapia y corrección ortopédica.

Luego de la terapia intraarticular con corticosteroides, deberán tomarse precauciones a fin de evitar la sobreutilización de las articulaciones en las cuales se obtenga algún beneficio sintomático. La negligencia en esta materia puede dar cabida a mayor deterioro de la articulación, el cual superará los efectos beneficiosos del esteroide.

No deberán inyectarse articulaciones inestables. La inyección intraarticular repetida puede, en algunos casos, resultar en inestabilidad de la articulación. Se recomienda el seguimiento con rayos X en casos seleccionados a fin de detectar deterioro.

Si se utiliza un anestésico local antes de la inyección de DEPO-MEDROL, deberán leerse y observarse cuidadosamente las precauciones del inserto del empaque del anestésico.

2. Bursitis. Debe prepararse de manera estéril el área aledaña al sitio de inyección y hacerse una "roncha" en el sitio con una solución de clorhidrato de procaína al 1 %. Se inserta dentro de la bursa una aguja calibre 20 a 24 acoplada a una jeringa seca y se aspira el líquido. La aguja se deja en el lugar y se cambia la jeringa de aspiración por una jeringa pequeña que contenga la dosis deseada. Después de la inyección, se retira la aguja y se aplica un pequeño vendaje.

3. Efectos Locales Varios: Ganglio, Tendinitis, Epicondilitis. Deberá tenerse cuidado en el tratamiento de condiciones como tendinitis o tenosinovitis, después de la aplicación de un antiséptico apropiado en la piel subyacente, con el fin de inyectar la suspensión en la vaina del tendón y no en la sustancia del tendón. El tendón puede palpase fácilmente cuando se coloca en posición de estiramiento. En el caso del tratamiento de condiciones como la epicondilitis, deberá marcarse cuidadosamente el área de mayor sensibilidad al tacto e infiltrar la suspensión en dicha área. En el caso de ganglio (nódulos) en las vainas de los tendones, la suspensión se inyecta directamente en el quiste. En muchos casos, la

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



administración de una sola inyección causa una marcada reducción en el tamaño del tumor quístico y puede producir su desaparición.

Las dosis usadas para el tratamiento de las diversas condiciones de las estructuras tendinosas o bursales listadas anteriormente varían con la condición a ser tratada y oscilan entre 4 y 30 mg. En el caso de condiciones recurrentes o crónicas, puede ser necesario el uso de inyecciones repetidas.

Con cada inyección, deberán observarse las precauciones habituales sobre esterilidad.

4. Inyecciones de Efecto Local en Condiciones Dermatológicas. Luego de la limpieza con un antiséptico apropiado como alcohol al 70%, se inyectan 20-60 mg en la lesión. En el caso de lesiones grandes, puede ser necesario distribuir dosis de 20 a 40 mg mediante inyecciones locales repetidas. Deberán tomarse precauciones a fin de evitar la inyección de un volumen de fármaco que pueda causar isquemia que puede resultar en áreas de esfacelación. Usualmente se emplean de 1 a 4 inyecciones, los intervalos entre inyecciones varían con el tipo de lesión objeto de tratamiento y la duración de la mejoría producida por la inyección inicial.

La siguiente precaución se refiere únicamente a la formulación que contiene alcohol bencílico:

Es esencial tomar precauciones especiales cuando se vayan a usar viales multidosis a fin de prevenir la contaminación del contenido.

Administración para Efectos Sistémicos.

La dosificación intramuscular varía con la condición a ser tratada. Si se desea un efecto prolongado, la dosis semanal puede calcularse multiplicando la dosis diaria oral por 7 y aplicar esta dosis en inyección intramuscular única.

La dosificación debe individualizarse de acuerdo con la severidad de la enfermedad y la respuesta del paciente. En lactantes y niños, la dosificación recomendada tendrá que reducirse, pero la dosificación deberá ajustarse según la severidad de la condición en lugar de ceñirse estrictamente a la edad o peso corporal.

La terapia hormonal debe considerarse como adyuvante y no es reemplazo de la terapia convencional. La dosificación debe disminuirse o suspenderse gradualmente cuando el medicamento se haya suministrado durante varios días. La severidad, pronóstico y duración

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



esperada de la enfermedad y la reacción del paciente al medicamento son factores a tener en cuenta para determinar la dosificación. El tratamiento deberá discontinuarse en caso de que se observe un período de remisión espontánea de una condición crónica. Deberán efectuarse estudios de laboratorio, como análisis de orina, glicemia postprandial a las dos horas, determinación de la presión sanguínea y peso corporal, y deberán tomarse rayos X de tórax a intervalos regulares durante la terapia prolongada. Es aconsejable tomar rayos X del tracto gastrointestinal superior en pacientes con antecedentes de úlcera o de dispepsia significativa.

En pacientes con síndrome adrenogenital, una sola inyección intramuscular de 40 mg cada dos semanas puede ser adecuada. Para la terapia de mantenimiento de pacientes con artritis reumatoide, la dosis intramuscular semanal variará entre 40-120 mg. La dosificación usual en pacientes con lesiones dermatológicas que hayan respondido a la terapia con corticosteroides sistémicos se sitúa entre 40 y 120 mg de acetato de metilprednisolona administrados intramuscularmente a intervalos semanales, durante una a cuatro semanas. En la dermatitis aguda severa ocasionada por hiedra venenosa, el alivio puede observarse dentro de las 8-12 horas siguientes a la administración intramuscular de una dosis única de 80 a 120 mg. En la dermatitis crónica por contacto, puede ser necesaria la aplicación de inyecciones repetidas a intervalos de 5-10 días. En el caso de dermatitis seborréica, el uso de una dosis semanal de 80 mg puede ser adecuada.

Luego de la administración intramuscular de 80-120 mg a pacientes asmáticos, el alivio puede presentarse dentro de las 6-48 horas siguientes a la dosificación y persistir durante un periodo que puede oscilar desde varios días hasta dos semanas. Del mismo modo, en pacientes con rinitis alérgica (fiebre del heno), una dosis intramuscular de 80 - 120 mg puede ser suficiente para obtener alivio de los síntomas dentro de las seis horas siguientes a la dosificación, persistiendo durante un periodo comprendido entre varios días a tres semanas.

En el tratamiento de las exacerbaciones agudas de la esclerosis múltiple, los regímenes de metilprednisolona intravenosa de 500 mg/día o 1000 mg/día durante 3 días o 5 días han demostrado ser efectivos (el acetato de metilprednisolona no debe administrarse por vía intravenosa). También se ha demostrado que los regímenes orales de metilprednisolona de 500 mg/día durante 5 días o 1000 mg/día durante 3 días son efectivos.

En el evento, que signos de estrés acompañen la condición a ser tratada, deberá incrementarse la dosificación de la suspensión. Si se necesita un efecto hormonal rápido y de intensidad máxima, estará indicada la administración intravenosa de succinato sódico de metilprednisolona, altamente soluble.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y Precauciones Especiales de Uso.

Para: (Depo-Medrol 40 mg/mL x 1 mL).

Formulación MGPC (Cloruro de miristil gamma picolinio).

Este producto no es apropiado para uso en múltiples dosis. Luego de la administración de la dosis deseada, deberá descartarse toda porción de suspensión remanente.

O para: (Depo-Medrol 40 mg/mL x 5 mL).

Formulación con Alcohol Bencílico.

Este producto contiene alcohol bencílico, el cual es potencialmente tóxico cuando se administra localmente en el tejido nervioso. La cantidad de alcohol bencílico por cada 1 mL es 9,16 mg.

El uso de dosis múltiples de DEPO-MEDROL partiendo de un solo vial exige cuidados especiales a fin de evitar la contaminación. Aunque el producto viene inicialmente estéril, el uso de cualquier dosis extraída de viales de múltiples dosis puede acarrear contaminación, a menos que se observen técnicas de asepsia estrictas. También es necesario tener cuidado con el uso de las jeringas y agujas estériles desechables.

Si bien los cristales de esteroides adrenales suprimen la reacción inflamatoria en la dermis, su presencia puede causar desintegración de los elementos celulares y cambios fisicoquímicos en la sustancia de base del tejido conectivo. Los cambios dérmicos y/o subdérmicos resultantes, de ocurrencia infrecuente, pueden formar depresiones en la piel del sitio de inyección. El grado en el cual ocurre esta reacción variará con la cantidad de esteroide adrenal inyectado. La regeneración de la piel es usualmente completa en pocos meses o después de que se hayan absorbido todos los cristales del esteroide adrenal.

Con el fin de minimizar la incidencia de atrofia dérmica y subdérmica, deberán tomarse precauciones para no exceder las dosis recomendadas al momento de las inyecciones. En lo posible, deberán hacerse múltiples inyecciones pequeñas en el área de la lesión. La técnica de inyección intrasinovial e intramuscular deberá incluir precauciones contra la inyección o las fugas dentro de la dermis. La inyección en el músculo deltoides deberá evitarse debido a la alta incidencia de atrofia subcutánea observada.

DEPO-MEDROL no debe administrarse por una ruta diferente a las listadas en la sección 4.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS. Resulta crucial el uso de una técnica apropiada

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



durante la administración de DEPO-MEDROL y el suficiente cuidado para garantizar la apropiada aplicación del medicamento.

Se han informado eventos médicos severos asociados con las vías de administración intratecal/epidural. Deben tomarse medidas adecuadas para evitar la inyección intravascular.

Advertencias y Precauciones Generales.

El siguiente párrafo se refiere únicamente a la formulación con alcohol bencílico.

Cuando se vayan a utilizar viales que contengan múltiples dosis, es esencial tomar precauciones especiales tendientes a impedir la contaminación del contenido. Existen evidencias que el cloruro de benzalconio no es un antiséptico adecuado para esterilizar la boca de los viales multidosis. Se recomienda el uso de una solución de povidona-yodo, o un producto similar, para limpiar la parte superior del vial antes de la aspiración del contenido.

Las siguientes precauciones adicionales se aplican al uso de corticosteroides parenterales.

La inyección intrasínovial de un corticoesteroide puede producir efectos sistémicos como también efectos locales.

Es necesario el examen apropiado del fluido articular a fin de excluir un proceso séptico.

Un aumento marcado del dolor, acompañado por hinchazón local y posterior restricción del movimiento articular, fiebre y malestar, puede sugerir el desarrollo de artritis séptica. Si tal complicación ocurre y se confirma el diagnóstico, deberá instaurarse terapia antimicrobiana apropiada.

Deberá evitarse la inyección local de un esteroide dentro de una articulación previamente infectada.

Los corticosteroides no deben inyectarse en articulaciones inestables.

La técnica estéril es necesaria para prevenir infecciones o contaminación.

Debe tenerse en cuenta la velocidad de absorción más lenta de la administración intramuscular.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efectos Inmunosupresores/Aumento de la Susceptibilidad a las Infecciones.

Los corticosteroides pueden aumentar la susceptibilidad a las infecciones, pueden enmascarar algunos signos de infección, e incluso pueden aparecer nuevas infecciones durante su uso. Puede presentarse reducción de la resistencia corporal e incapacidad para localizar la infección con el uso de corticosteroides. Las infecciones con cualquier patógeno, incluidos organismos virales, bacterianos, micóticos, protozoarios o helmínticos, en cualquier lugar del cuerpo, pueden estar asociados con el uso de corticosteroides solos o en combinación con otros inmunosupresores que afecten la inmunidad celular, inmunidad humoral, o la función de los neutrófilos. Estas infecciones pueden ser leves, pero pueden llegar a ser severas y en ocasiones, fatales. Al incrementar las dosis de corticosteroides, incrementa la tasa de ocurrencia de complicaciones infecciosas.

En presencia de infección aguda, no emplee la administración intrasínovial, intrabursal o intratendinosa.

Las personas que están bajo tratamiento con medicamentos que suprimen el sistema inmunitario son más susceptibles a infecciones que las personas sanas. La varicela y el sarampión, por ejemplo, pueden tener un curso más serio o incluso mortal en niños o adultos no inmunes bajo tratamiento con corticosteroides.

La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas está contraindicada en pacientes que están recibiendo dosis inmunosupresoras de corticosteroides. La administración de vacunas inactivadas puede realizarse a pacientes que están recibiendo dosis inmunosupresoras de corticosteroides; sin embargo, la respuesta a dichas vacunas puede disminuirse. Los procedimientos de inmunización indicados pueden realizarse en pacientes que están recibiendo dosis no inmunosupresoras de corticosteroides.

El uso de corticosteroides en tuberculosis activa deberá restringirse a los casos de tuberculosis fulminante o diseminada en los cuales el corticosteroide se usa para el manejo de la enfermedad en conjunción con un régimen antituberculoso apropiado.

En caso que los corticosteroides estén indicados en pacientes con tuberculosis latente o exista reactividad a la tuberculina, será necesaria una estrecha vigilancia dado que puede ocurrir reactivación de la enfermedad. Durante la terapia prolongada con corticosteroides, estos pacientes deberán recibir quimioprofilaxis.

Se ha reportado ocurrencia del sarcoma de Kaposi en pacientes que estaban recibiendo

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



terapia con corticosteroides. La interrupción de los corticosteroides puede conllevar a la remisión clínica.

El papel de los corticosteroides en el choque séptico es controversial, con estudios iniciales que reportan efectos tanto benéficos como nocivos. Más recientemente, se ha sugerido que la suplementación con corticosteroides es benéfica en pacientes con choque séptico establecido que presentan insuficiencia suprarrenal. Sin embargo, no se recomienda su utilización rutinaria en el choque séptico. Una revisión sistémica de la utilización de corticosteroides a dosis altas y corta duración no respalda su utilización. Sin embargo, los metaanálisis y una revisión sugieren que tratamientos más prolongados (5-11 días) de corticosteroides a bajas dosis pueden reducir la mortalidad, especialmente en pacientes con choque séptico dependiente de los vasopresores.

Efectos sobre el Sistema Inmunitario.

Pueden presentarse reacciones alérgicas. Debido a la ocurrencia de casos raros de reacciones anafilácticas/anafilactoides en pacientes que reciben terapia parenteral con corticosteroides, deberán tomarse medidas de precaución apropiadas antes de la administración, especialmente cuando el paciente tiene antecedentes de alergia a cualquier medicamento.

Efectos Endocrinos.

En pacientes bajo terapia con corticosteroides sometidos a estrés inusual está indicado el incremento de la dosificación de corticosteroides de acción rápida antes, durante y después de la situación estresante.

Dosis farmacológicas de corticosteroides administradas durante periodos prolongados pueden producir supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS) (insuficiencia corticosuprarrenal secundaria). El grado y duración de la insuficiencia corticosuprarrenal producida varían entre los pacientes y depende de la dosis, la frecuencia, el tiempo de administración y la duración del tratamiento con glucocorticosteroides. Este efecto puede minimizarse utilizando un tratamiento día por medio.

Además, la insuficiencia suprarrenal aguda que produce desenlaces mortales puede presentarse si los glucocorticosteroides se interrumpen abruptamente.

La insuficiencia corticosuprarrenal secundaria puede, por tanto, minimizarse mediante la reducción gradual de la dosis. Este tipo de insuficiencia relativa puede persistir durante

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



meses después de la interrupción del tratamiento; por tanto, en cualquier situación de estrés que ocurra durante dicho periodo, deberá volverse a instaurar la hormonoterapia.

Puede también presentarse “síndrome de abstinencia” de esteroides aparentemente no relacionado con la insuficiencia corticosuprarrenal después de la interrupción abrupta de los glucocorticoides. Este síndrome incluye síntomas como anorexia, náuseas, vómito, letargia, cefalea, fiebre, dolor articular, descamación, mialgia, pérdida de peso y/o hipotensión. Se cree que estos efectos se deben al cambio repentino en la concentración de glucocorticosteroides, más que a niveles bajos de corticosteroides.

Debido a que los glucocorticoides pueden producir o agravar el síndrome de Cushing, deberán evitarse los glucocorticoides en pacientes con enfermedad de Cushing.

Existe un aumento del efecto de los corticosteroides en pacientes con hipotiroidismo.

Metabolismo y Nutrición.

Los corticosteroides, incluida la metilprednisolona, pueden aumentar la glicemia, empeorar la diabetes preexistente y predisponer a las personas en tratamiento prolongado con corticosteroides a la diabetes mellitus.

Efectos Psiquiátricos.

Pueden aparecer trastornos psíquicos con el uso de corticosteroides, los cuales pueden ir desde euforia, insomnio, cambios de humor, cambios en la personalidad y depresión severa hasta claras manifestaciones psicóticas. Además, la inestabilidad emocional o las tendencias psicóticas pueden empeorar por causa de los corticosteroides.

Pueden presentarse reacciones adversas psiquiátricas graves con los esteroides sistémicos. Los síntomas aparecen a los pocos días o semanas de iniciado el tratamiento. La mayoría de las reacciones desaparecen después de la reducción de la dosis o interrupción del medicamento, aunque podría requerirse tratamiento específico. Se han reportado efectos psicológicos una vez suspendidos los corticosteroides; se desconoce la frecuencia. Debe recomendarse a los pacientes/cuidadores buscar atención médica si se desarrollan síntomas psicológicos en el paciente, especialmente si se sospecha depresión o ideas suicidas. Debe advertirse a los pacientes/cuidadores sobre las posibles alteraciones psiquiátricas que pueden ocurrir durante o inmediatamente después de la disminución gradual de la dosis/interrupción de los esteroides sistémicos.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efectos sobre el Sistema Nervioso.

Los corticosteroides deben utilizarse con precaución en pacientes con crisis epilépticas.
Los corticosteroides deben utilizarse con precaución en pacientes con miastenia gravis.

Aunque los ensayos clínicos controlados han demostrado que los corticosteroides parecen eficaces para aumentar la velocidad de la resolución de exacerbaciones agudas de la esclerosis múltiple, no mostraron que los corticosteroides afecten el desenlace final o la historia natural de la enfermedad. Los estudios mostraron que dosis relativamente altas de corticosteroides son necesarias para demostrar un efecto significativo.

Hay informes de lipomatosis epidural en pacientes a quienes se administran corticosteroides, con uso a largo plazo y en altas dosis.

Efectos Oculares.

El uso prolongado de corticosteroides puede producir cataratas posterosubcapsulares y cataratas nucleares (particularmente en niños), exoftalmos o aumento de la presión intraocular que podría conllevar a glaucoma con posibles daños en el nervio óptico, y puede estimular el establecimiento de infecciones oculares secundarias causadas por hongos o virus.

Los corticosteroides deben usarse cautelosamente en pacientes con herpes simplex ocular debido al riesgo de perforación de la córnea.

La terapia con corticosteroides se ha asociado a coriorretinopatía serosa central (CRSC) que puede ocasionar desprendimiento de retina.

El uso sistémico y tópico de corticosteroides puede producir alteraciones visuales. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, debe consultar a un oftalmólogo para evaluar la presencia de cataratas, glaucoma o enfermedades raras como la Coriorretinopatía Serosa Central (CRSC).

Efectos Cardiacos.

Los efectos de los glucocorticosteroides sobre el sistema cardiovascular, por ejemplo, dislipidemia e hipertensión, pueden predisponer a los pacientes tratados, con factores de riesgo cardiovasculares existentes, a efectos cardiovasculares adicionales si se utilizan dosis altas y tratamientos prolongados. En consecuencia, debe utilizarse con precaución

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en dichos pacientes y deberá prestarse atención a la modificación del riesgo y realizar control cardíaco adicional si es necesario.

En caso de insuficiencia cardíaca congestiva, los corticosteroides sistémicos deben utilizarse con precaución y únicamente si es estrictamente necesario.

Efectos Vasculares.

Se ha reportado trombosis, incluyendo tromboembolismo venoso, con el uso de corticosteroides. Como resultado, los corticosteroides deben utilizarse con precaución en pacientes que tienen o puedan estar predispuestos a trastornos tromboembólicos.

Los corticosteroides deben utilizarse con precaución en pacientes con hipertensión.

Efectos Gastrointestinales.

Altas dosis de corticosteroides pueden producir pancreatitis aguda.

No existe consenso universal sobre si los corticosteroides por sí mismos son responsables de las úlceras pépticas encontradas durante el tratamiento; sin embargo, el tratamiento con glucocorticosteroides puede enmascarar los síntomas de úlcera péptica, de modo que puede ocurrir perforación o hemorragia sin presencia de dolor significativo. La terapia con glucocorticoides puede enmascarar una peritonitis u otros signos o síntomas asociados con trastornos gastrointestinales, como perforación, obstrucción o pancreatitis. La combinación con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), aumenta el riesgo de úlcera gastrointestinal.

Los corticosteroides deben usarse con cautela en colitis ulcerativa no específica principalmente cuando exista la probabilidad inminente de perforación, abscesos u otra infección piogénica. Debe tenerse cautela en los casos de diverticulitis, anastomosis intestinal reciente, úlcera péptica activa o latente, cuando los esteroides se usan como monoterapia o como terapia adyuvante.

Efectos Hepatobiliares.

Se han informado trastornos hepatobiliares que pueden ser reversibles después de la suspensión del tratamiento. Por lo tanto, el monitoreo adecuado es necesario.

Efectos Musculoesqueléticos.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se reportó miopatía aguda con la utilización de dosis altas de corticosteroides que ocurrió más a menudo en pacientes con trastornos de la transmisión neuromuscular (por ejemplo, miastenia gravis) o en pacientes que estaban recibiendo tratamiento concomitante con anticolinérgicos, como por ejemplo medicamentos que producen bloqueo neuromuscular (como pancuronio). Esta miopatía aguda es generalizada, puede comprometer músculos oculares y respiratorios y conllevar a cuadriparesia. Puede ocurrir elevación de creatinquinasa. La mejoría clínica o recuperación después de la interrupción de los corticosteroides puede requerir semanas a años.

La osteoporosis es un efecto adverso común asociado con la utilización prolongada de dosis altas de glucocorticosteroides.

En adultos mayores debe considerarse el riesgo de osteoporosis y osteonecrosis.

Trastornos Renales y Urinarios.

Se debe tener precaución en pacientes con esclerosis sistémica debido a que se ha observado un aumento en la incidencia de crisis renal esclerodérmica con el uso de corticoides, incluyendo metilprednisolona.

Los corticosteroides deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal.

Pruebas de Laboratorio.

Dosis medias y altas de hidrocortisona o cortisona pueden producir elevación de la presión sanguínea, retención de sal y agua y aumento en la eliminación de potasio. Estos efectos son menos probables con derivados sintéticos, excepto cuando se utilizan en dosis altas. La restricción de la sal de los alimentos y la suplementación con potasio podrían ser necesarias. Todos los corticosteroides aumentan la eliminación de calcio.

Heridas, Envenenamiento y Complicaciones durante Procedimientos.

Los corticosteroides sistémicos no están indicados y por tanto no se deben utilizar para el tratamiento de lesiones cerebrales traumáticas. Un estudio multicéntrico reveló un aumento de la mortalidad a las 2 semanas y 6 meses después de la lesión en los pacientes que recibieron succinato sódico de metilprednisolona en comparación con el placebo. No se ha establecido asociación causal con el tratamiento establecido.

Otros.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debido a que las complicaciones del tratamiento con glucocorticosteroides son dependientes de la dosis y de la duración del tratamiento, deberá hacerse una evaluación riesgo/beneficio para cada caso individual respecto a la dosis a emplear y la duración del tratamiento, y para definir si la terapia será diaria o intermitente.

La aspirina y los antiinflamatorios no esteroides deben utilizarse con precaución con los corticosteroides.

Se han reportado crisis de feocromocitoma, las cuales pueden ser fatales, después de la administración de corticosteroides sistémicos. Solo deben administrarse corticosteroides a pacientes con feocromocitoma, sospechado o identificado, después de una evaluación riesgo/beneficio apropiada.

Utilización en niños.

La siguiente afirmación se aplica solamente cuando se incluye alcohol bencílico en la formulación:

El alcohol bencílico como conservante ha sido asociado con eventos adversos graves, entre ellos el “síndrome de jadeo” y la muerte en pacientes pediátricos. Aunque las dosis clínicas normales de este producto aportan por lo general cantidades de alcohol bencílico que son considerablemente inferiores a las informadas en relación con el “síndrome de jadeo”, se desconoce la cantidad mínima de alcohol bencílico con la que puede ocurrir toxicidad. El riesgo de toxicidad por alcohol bencílico depende de la cantidad administrada y de la capacidad del hígado y los riñones para eliminar el químico. Es más probable que los bebés prematuros y los niños con poco peso al nacer manifiesten toxicidad.

Deberá observarse cuidadosamente el crecimiento de lactantes y niños bajo tratamiento prolongado con corticosteroides. Puede suprimirse el crecimiento corporal en niños que reciban glucocorticosteroides en terapia de largo plazo y con dosis diarias divididas. El uso de este régimen deberá restringirse solo para las indicaciones más serias.

Los lactantes y los niños bajo tratamiento prolongado con corticosteroides se encuentran en riesgo especial de aumento de la presión intracraneal.

Las dosis altas de corticosteroides pueden producir pancreatitis en niños.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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
- Información para prescribir basada en CDSv14.0_03Dic2018_v2

Nueva dosificación

Debido a las posibles incompatibilidades físicas, DEPO-MEDROL Suspensión Acuosa Estéril (acetato de metilprednisolona) no deberá diluirse, ni mezclarse con otras soluciones. Antes de la administración las suspensiones parenterales deberán inspeccionarse visualmente para descartar la presencia de partículas suspendidas y decoloración, siempre y cuando el medicamento y el recipiente lo permitan.

Administración para Efectos Locales.

La terapia con DEPO-MEDROL no elimina la necesidad de implementar las medidas convencionales empleadas. Aunque este método de tratamiento disminuye los síntomas, no representa una cura, y la hormona no tiene ningún efecto sobre la causa de la inflamación.

1. Artritis Reumatoide y Osteoartritis. La dosis para administración intraarticular depende del tamaño de la articulación y varía con la severidad de la condición en cada paciente. En casos crónicos, las inyecciones pueden repetirse a intervalos que van desde una a cinco o más semanas, dependiendo del grado de alivio obtenido con la inyección inicial.

Las dosis indicadas en la siguiente Tabla se suministran como guía general:

Tabla 1. Guía Posológica General.

Tamaño de la Articulación	Ejemplos	Rango de Dosificación
Grande	Rodilla Tobillo Hombro	20-80 mg
Mediana	Codos Muñecas	10-40 mg

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tamaño de la Articulación	Ejemplos	Rango de Dosificación
Pequeña	Metacarpofalángica Interfalángica Esternoclavicular Acromioclavicular	4-10 mg

Procedimiento: Se recomienda revisar la anatomía de la articulación involucrada antes de intentar la inyección intraarticular. Con el fin de obtener pleno efecto antiinflamatorio, es importante que la inyección se realice dentro del espacio sinovial. Empleando la misma técnica estéril usada para punción lumbar, se inserta rápidamente una aguja estéril calibre 20-24 (acoplada a una jeringa seca) dentro de la cavidad sinovial. La infiltración de procaína es opcional. La aspiración de unas pocas gotas de líquido articular con una jeringa sirve para comprobar que la aguja ha penetrado el espacio articular. El sitio de inyección para cada articulación es aquel lugar en donde la cavidad sinovial es más superficial y con menos vasos y nervios grandes. Con la aguja en el lugar, se retira la jeringa de aspiración y se sustituye por una segunda jeringa con la cantidad deseada de DEPOMEDROL.

Se retrae luego el émbolo ligeramente hacia fuera para aspirar líquido sinovial y asegurar que la aguja se encuentra todavía en el espacio sinovial. Después de la inyección, la articulación se mueve suavemente unas pocas veces para ayudar a mezclar el líquido sinovial y la suspensión. El sitio se cubre con un pequeño vendaje estéril.

Los sitios apropiados para la inyección intraarticular incluyen: rodilla, tobillo, muñeca, codo, hombro y articulaciones falángicas y de la cadera. Debido a que ocasionalmente hay dificultades para entrar en la articulación de la cadera, deberán tomarse precauciones a fin de evitar punzar cualquiera de los vasos sanguíneos grandes del área. Las articulaciones no apropiadas para la inyección son las anatómicamente inaccesibles, como las articulaciones espinales y especialmente las articulaciones sacroilíacas que no poseen espacios sinoviales. Los fracasos de los tratamientos son con mucha frecuencia el resultado de la penetración fallida al espacio articular. Poco o ningún beneficio podrá obtenerse luego de la inyección en el tejido aledaño. Si se presentan fracasos terapéuticos cuando las inyecciones se colocan certeramente en los espacios sinoviales, según se determina por la aspiración de líquido, repetir las inyecciones será de poca utilidad.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La terapia local no altera el proceso de la enfermedad subyacente. Siempre que sea posible, deberá emplearse terapia integral incluyendo fisioterapia y corrección ortopédica.

Luego de la terapia intraarticular con corticosteroides, deberán tomarse precauciones a fin de evitar la sobreutilización de las articulaciones en las cuales se obtenga algún beneficio sintomático. La negligencia en esta materia puede dar cabida a mayor deterioro de la articulación, el cual superará los efectos beneficiosos del esteroide.

No deberán inyectarse articulaciones inestables. La inyección intraarticular repetida puede, en algunos casos, resultar en inestabilidad de la articulación. Se recomienda el seguimiento con rayos X en casos seleccionados a fin de detectar deterioro.

Si se utiliza un anestésico local antes de la inyección de DEPO-MEDROL, deberán leerse y observarse cuidadosamente las precauciones del inserto del empaque del anestésico.

2. Bursitis. Debe prepararse de manera estéril el área aledaña al sitio de inyección y hacerse una “roncha” en el sitio con una solución de clorhidrato de procaína al 1 %. Se inserta dentro de la bursa una aguja calibre 20 a 24 acoplada a una jeringa seca y se aspira el líquido. La aguja se deja en el lugar y se cambia la jeringa de aspiración por una jeringa pequeña que contenga la dosis deseada. Después de la inyección, se retira la aguja y se aplica un pequeño vendaje.

3. Efectos Locales Varios: Ganglio, Tendinitis, Epicondilitis. Deberá tenerse cuidado en el tratamiento de condiciones como tendinitis o tenosinovitis, después de la aplicación de un antiséptico apropiado en la piel subyacente, con el fin de inyectar la suspensión en la vaina del tendón y no en la sustancia del tendón. El tendón puede palparse fácilmente cuando se coloca en posición de estiramiento. En el caso del tratamiento de condiciones como la epicondilitis, deberá marcarse cuidadosamente el área de mayor sensibilidad al tacto e infiltrar la suspensión en dicha área. En el caso de ganglio (nódulos) en las vainas de los tendones, la suspensión se inyecta directamente en el quiste. En muchos casos, la administración de una sola inyección causa una marcada reducción en el tamaño del tumor quístico y puede producir su desaparición.

Las dosis usadas para el tratamiento de las diversas condiciones de las estructuras tendinosas o bursales listadas anteriormente varían con la condición a ser tratada y

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



oscilan entre 4 y 30 mg. En el caso de condiciones recurrentes o crónicas, puede ser necesario el uso de inyecciones repetidas.

Con cada inyección, deberán observarse las precauciones habituales sobre esterilidad.

4. Inyecciones de Efecto Local en Condiciones Dermatológicas. Luego de la limpieza con un antiséptico apropiado como alcohol al 70%, se inyectan 20-60 mg en la lesión. En el caso de lesiones grandes, puede ser necesario distribuir dosis de 20 a 40 mg mediante inyecciones locales repetidas. Deberán tomarse precauciones a fin de evitar la inyección de un volumen de fármaco que pueda causar isquemia que puede resultar en áreas de esfacelación. Usualmente se emplean de 1 a 4 inyecciones, los intervalos entre inyecciones varían con el tipo de lesión objeto de tratamiento y la duración de la mejoría producida por la inyección inicial.

La siguiente precaución se refiere únicamente a la formulación que contiene alcohol bencílico:

Es esencial tomar precauciones especiales cuando se vayan a usar viales multidosis a fin de prevenir la contaminación del contenido.

Administración para Efectos Sistémicos.

La dosificación intramuscular varía con la condición a ser tratada. Si se desea un efecto prolongado, la dosis semanal puede calcularse multiplicando la dosis diaria oral por 7 y aplicar esta dosis en inyección intramuscular única.

La dosificación debe individualizarse de acuerdo con la severidad de la enfermedad y la respuesta del paciente. En lactantes y niños, la dosificación recomendada tendrá que reducirse, pero la dosificación deberá ajustarse según la severidad de la condición en lugar de ceñirse estrictamente a la edad o peso corporal.

La terapia hormonal debe considerarse como adyuvante y no es reemplazo de la terapia convencional. La dosificación debe disminuirse o suspenderse gradualmente cuando el medicamento se haya suministrado durante varios días. La severidad, pronóstico y duración esperada de la enfermedad y la reacción del paciente al medicamento son factores a tener en cuenta para determinar la dosificación. El tratamiento deberá discontinuarse en caso de que se observe un período de remisión espontánea de una condición crónica. Deberán efectuarse estudios de laboratorio,

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



como análisis de orina, glicemia postprandial a las dos horas, determinación de la presión sanguínea y peso corporal, y deberán tomarse rayos X de tórax a intervalos regulares durante la terapia prolongada. Es aconsejable tomar rayos X del tracto gastrointestinal superior en pacientes con antecedentes de úlcera o de dispepsia significativa.

En pacientes con síndrome adrenogenital, una sola inyección intramuscular de 40 mg cada dos semanas puede ser adecuada. Para la terapia de mantenimiento de pacientes con artritis reumatoide, la dosis intramuscular semanal variará entre 40-120 mg. La dosificación usual en pacientes con lesiones dermatológicas que hayan respondido a la terapia con corticosteroides sistémicos se sitúa entre 40 y 120 mg de acetato de metilprednisolona administrados intramuscularmente a intervalos semanales, durante una a cuatro semanas. En la dermatitis aguda severa ocasionada por hiedra venenosa, el alivio puede observarse dentro de las 8-12 horas siguientes a la administración intramuscular de una dosis única de 80 a 120 mg. En la dermatitis crónica por contacto, puede ser necesaria la aplicación de inyecciones repetidas a intervalos de 5-10 días. En el caso de dermatitis seborréica, el uso de una dosis semanal de 80 mg puede ser adecuada.

Luego de la administración intramuscular de 80-120 mg a pacientes asmáticos, el alivio puede presentarse dentro de las 6-48 horas siguientes a la dosificación y persistir durante un periodo que puede oscilar desde varios días hasta dos semanas. Del mismo modo, en pacientes con rinitis alérgica (fiebre del heno), una dosis intramuscular de 80 - 120 mg puede ser suficiente para obtener alivio de los síntomas dentro de las seis horas siguientes a la dosificación, persistiendo durante un periodo comprendido entre varios días a tres semanas.

En el tratamiento de las exacerbaciones agudas de la esclerosis múltiple, los regímenes de metilprednisolona intravenosa de 500 mg/día o 1000 mg/día durante 3 días o 5 días han demostrado ser efectivos (el acetato de metilprednisolona no debe administrarse por vía intravenosa). También se ha demostrado que los regímenes orales de metilprednisolona de 500 mg/día durante 5 días o 1000 mg/día durante 3 días son efectivos.

En el evento, que signos de estrés acompañen la condición a ser tratada, deberá incrementarse la dosificación de la suspensión. Si se necesita un efecto hormonal rápido y de intensidad máxima, estará indicada la administración intravenosa de succinato sódico de metilprednisolona, altamente soluble.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y Precauciones Especiales de Uso.

Para: (Depo-Medrol 40 mg/mL x 1 mL).

Formulación MGPC (Cloruro de miristil gamma picolinio).

Este producto no es apropiado para uso en múltiples dosis. Luego de la administración de la dosis deseada, deberá descartarse toda porción de suspensión remanente.

O para: (Depo-Medrol 40 mg/mL x 5 mL).

Formulación con Alcohol Bencílico.

Este producto contiene alcohol bencílico, el cual es potencialmente tóxico cuando se administra localmente en el tejido nervioso. La cantidad de alcohol bencílico por cada 1 mL es 9,16 mg.

El uso de dosis múltiples de DEPO-MEDROL partiendo de un solo vial exige cuidados especiales a fin de evitar la contaminación. Aunque el producto viene inicialmente estéril, el uso de cualquier dosis extraída de viales de múltiples dosis puede acarrear contaminación, a menos que se observen técnicas de asepsia estrictas. También es necesario tener cuidado con el uso de las jeringas y agujas estériles desechables.

Si bien los cristales de esteroides adrenales suprimen la reacción inflamatoria en la dermis, su presencia puede causar desintegración de los elementos celulares y cambios fisicoquímicos en la sustancia de base del tejido conectivo. Los cambios dérmicos y/o subdérmicos resultantes, de ocurrencia infrecuente, pueden formar depresiones en la piel del sitio de inyección. El grado en el cual ocurre esta reacción variará con la cantidad de esteroide adrenal inyectado. La regeneración de la piel es usualmente completa en pocos meses o después de que se hayan absorbido todos los cristales del esteroide adrenal.

Con el fin de minimizar la incidencia de atrofia dérmica y subdérmica, deberán tomarse precauciones para no exceder las dosis recomendadas al momento de las inyecciones. En lo posible, deberán hacerse múltiples inyecciones pequeñas en el área de la lesión. La técnica de inyección intrasinovial e intramuscular deberá incluir precauciones contra la inyección o las fugas dentro de la dermis. La inyección en el músculo deltoides deberá evitarse debido a la alta incidencia de atrofia subcutánea observada.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



DEPO-MEDROL no debe administrarse por una ruta diferente a las listadas en la sección 4.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS. Resulta crucial el uso de una técnica apropiada durante la administración de DEPO-MEDROL y el suficiente cuidado para garantizar la apropiada aplicación del medicamento.

Se han informado eventos médicos severos asociados con las vías de administración intratecal/epidural. Deben tomarse medidas adecuadas para evitar la inyección intravascular.

Advertencias y Precauciones Generales.

El siguiente párrafo se refiere únicamente a la formulación con alcohol bencílico.

Cuando se vayan a utilizar viales que contengan múltiples dosis, es esencial tomar precauciones especiales tendientes a impedir la contaminación del contenido. Existen evidencias que el cloruro de benzalconio no es un antiséptico adecuado para esterilizar la boca de los viales multidosis. Se recomienda el uso de una solución de povidona-yodo, o un producto similar, para limpiar la parte superior del vial antes de la aspiración del contenido.

Las siguientes precauciones adicionales se aplican al uso de corticosteroides parenterales.

La inyección intrasínovial de un corticoesteroide puede producir efectos sistémicos como también efectos locales.

Es necesario el examen apropiado del fluido articular a fin de excluir un proceso séptico.

Un aumento marcado del dolor, acompañado por hinchazón local y posterior restricción del movimiento articular, fiebre y malestar, puede sugerir el desarrollo de artritis séptica. Si tal complicación ocurre y se confirma el diagnóstico, deberá instaurarse terapia antimicrobiana apropiada.

Deberá evitarse la inyección local de un esteroide dentro de una articulación previamente infectada.

Los corticosteroides no deben inyectarse en articulaciones inestables.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La técnica estéril es necesaria para prevenir infecciones o contaminación.

Debe tenerse en cuenta la velocidad de absorción más lenta de la administración intramuscular.

Efectos Inmunosupresores/Aumento de la Susceptibilidad a las Infecciones.

Los corticosteroides pueden aumentar la susceptibilidad a las infecciones, pueden enmascarar algunos signos de infección, e incluso pueden aparecer nuevas infecciones durante su uso. Puede presentarse reducción de la resistencia corporal e incapacidad para localizar la infección con el uso de corticosteroides. Las infecciones con cualquier patógeno, incluidos organismos virales, bacterianos, micóticos, protozoarios o helmínticos, en cualquier lugar del cuerpo, pueden estar asociados con el uso de corticosteroides solos o en combinación con otros inmunosupresores que afecten la inmunidad celular, inmunidad humoral, o la función de los neutrófilos. Estas infecciones pueden ser leves, pero pueden llegar a ser severas y en ocasiones, fatales. Al incrementar las dosis de corticosteroides, incrementa la tasa de ocurrencia de complicaciones infecciosas.

En presencia de infección aguda, no emplee la administración intrasinovial, intrabursal o intratendinosa.

Las personas que están bajo tratamiento con medicamentos que suprimen el sistema inmunitario son más susceptibles a infecciones que las personas sanas. La varicela y el sarampión, por ejemplo, pueden tener un curso más serio o incluso mortal en niños o adultos no inmunes bajo tratamiento con corticosteroides.

La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas está contraindicada en pacientes que están recibiendo dosis inmunosupresoras de corticosteroides. La administración de vacunas inactivadas puede realizarse a pacientes que están recibiendo dosis inmunosupresoras de corticosteroides; sin embargo, la respuesta a dichas vacunas puede disminuirse. Los procedimientos de inmunización indicados pueden realizarse en pacientes que están recibiendo dosis no inmunosupresoras de corticosteroides.

El uso de corticosteroides en tuberculosis activa deberá restringirse a los casos de tuberculosis fulminante o diseminada en los cuales el corticoesteroide se usa para el manejo de la enfermedad en conjunción con un régimen antituberculoso apropiado.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En caso que los corticosteroides estén indicados en pacientes con tuberculosis latente o exista reactividad a la tuberculina, será necesaria una estrecha vigilancia dado que puede ocurrir reactivación de la enfermedad. Durante la terapia prolongada con corticosteroides, estos pacientes deberán recibir quimioprofilaxis.

Se ha reportado ocurrencia del sarcoma de Kaposi en pacientes que estaban recibiendo terapia con corticosteroides. La interrupción de los corticosteroides puede conllevar a la remisión clínica.

El papel de los corticosteroides en el choque séptico es controversial, con estudios iniciales que reportan efectos tanto benéficos como nocivos. Más recientemente, se ha sugerido que la suplementación con corticosteroides es benéfica en pacientes con choque séptico establecido que presentan insuficiencia suprarrenal. Sin embargo, no se recomienda su utilización rutinaria en el choque séptico. Una revisión sistémica de la utilización de corticosteroides a dosis altas y corta duración no respalda su utilización. Sin embargo, los metaanálisis y una revisión sugieren que tratamientos más prolongados (5-11 días) de corticosteroides a bajas dosis pueden reducir la mortalidad, especialmente en pacientes con choque séptico dependiente de los vasopresores.

Efectos sobre el Sistema Inmunitario.

Pueden presentarse reacciones alérgicas. Debido a la ocurrencia de casos raros de reacciones anafilácticas/anafilactoides en pacientes que reciben terapia parenteral con corticosteroides, deberán tomarse medidas de precaución apropiadas antes de la administración, especialmente cuando el paciente tiene antecedentes de alergia a cualquier medicamento.

Efectos Endocrinos.

En pacientes bajo terapia con corticosteroides sometidos a estrés inusual está indicado el incremento de la dosificación de corticosteroides de acción rápida antes, durante y después de la situación estresante.

Dosis farmacológicas de corticosteroides administradas durante periodos prolongados pueden producir supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS) (insuficiencia corticosuprarrenal secundaria). El grado y duración de la insuficiencia corticosuprarrenal producida varían entre los pacientes y depende de

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la dosis, la frecuencia, el tiempo de administración y la duración del tratamiento con glucocorticosteroides. Este efecto puede minimizarse utilizando un tratamiento día por medio.

Además, la insuficiencia suprarrenal aguda que produce desenlaces mortales puede presentarse si los glucocorticosteroides se interrumpen abruptamente.

La insuficiencia corticosuprarrenal secundaria puede, por tanto, minimizarse mediante la reducción gradual de la dosis. Este tipo de insuficiencia relativa puede persistir durante meses después de la interrupción del tratamiento; por tanto, en cualquier situación de estrés que ocurra durante dicho periodo, deberá volverse a instaurar la hormonoterapia.

Puede también presentarse “síndrome de abstinencia” de esteroides aparentemente no relacionado con la insuficiencia corticosuprarrenal después de la interrupción abrupta de los glucocorticoides. Este síndrome incluye síntomas como anorexia, náuseas, vómito, letargia, cefalea, fiebre, dolor articular, descamación, mialgia, pérdida de peso y/o hipotensión. Se cree que estos efectos se deben al cambio repentino en la concentración de glucocorticosteroides, más que a niveles bajos de corticosteroides.

Debido a que los glucocorticoides pueden producir o agravar el síndrome de Cushing, deberán evitarse los glucocorticoides en pacientes con enfermedad de Cushing.

Existe un aumento del efecto de los corticosteroides en pacientes con hipotiroidismo.

Metabolismo y Nutrición.

Los corticosteroides, incluida la metilprednisolona, pueden aumentar la glicemia, empeorar la diabetes preexistente y predisponer a las personas en tratamiento prolongado con corticosteroides a la diabetes mellitus.

Efectos Psiquiátricos.

Pueden aparecer trastornos psíquicos con el uso de corticosteroides, los cuales pueden ir desde euforia, insomnio, cambios de humor, cambios en la personalidad y depresión severa hasta claras manifestaciones psicóticas. Además, la inestabilidad

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



emocional o las tendencias psicóticas pueden empeorar por causa de los corticosteroides.

Pueden presentarse reacciones adversas psiquiátricas graves con los esteroides sistémicos. Los síntomas aparecen a los pocos días o semanas de iniciado el tratamiento. La mayoría de las reacciones desaparecen después de la reducción de la dosis o interrupción del medicamento, aunque podría requerirse tratamiento específico. Se han reportado efectos psicológicos una vez suspendidos los corticosteroides; se desconoce la frecuencia. Debe recomendarse a los pacientes/cuidadores buscar atención médica si se desarrollan síntomas psicológicos en el paciente, especialmente si se sospecha depresión o ideas suicidas. Debe advertirse a los pacientes/cuidadores sobre las posibles alteraciones psiquiátricas que pueden ocurrir durante o inmediatamente después de la disminución gradual de la dosis/interrupción de los esteroides sistémicos.

Efectos sobre el Sistema Nervioso.

Los corticosteroides deben utilizarse con precaución en pacientes con crisis epilépticas.

Los corticosteroides deben utilizarse con precaución en pacientes con miastenia gravis.

Aunque los ensayos clínicos controlados han demostrado que los corticosteroides parecen eficaces para aumentar la velocidad de la resolución de exacerbaciones agudas de la esclerosis múltiple, no mostraron que los corticosteroides afecten el desenlace final o la historia natural de la enfermedad. Los estudios mostraron que dosis relativamente altas de corticosteroides son necesarias para demostrar un efecto significativo.

Hay informes de lipomatosis epidural en pacientes a quienes se administran corticosteroides, con uso a largo plazo y en altas dosis.

Efectos Oculares.

El uso prolongado de corticosteroides puede producir cataratas posterosubcapsulares y cataratas nucleares (particularmente en niños), exoftalmos o aumento de la presión intraocular que podría conllevar a glaucoma con posibles daños en el nervio óptico, y puede estimular el establecimiento de infecciones oculares secundarias causadas por hongos o virus.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los corticosteroides deben usarse cautelosamente en pacientes con herpes simplex ocular debido al riesgo de perforación de la córnea.

La terapia con corticosteroides se ha asociado a coriorretinopatía serosa central (CRSC) que puede ocasionar desprendimiento de retina.

El uso sistémico y tópico de corticosteroides puede producir alteraciones visuales. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, debe consultar a un oftalmólogo para evaluar la presencia de cataratas, glaucoma o enfermedades raras como la Coriorretinopatía Serosa Central (CRSC).

Efectos Cardiacos.

Los efectos de los glucocorticosteroides sobre el sistema cardiovascular, por ejemplo, dislipidemia e hipertensión, pueden predisponer a los pacientes tratados, con factores de riesgo cardiovasculares existentes, a efectos cardiovasculares adicionales si se utilizan dosis altas y tratamientos prolongados. En consecuencia, debe utilizarse con precaución en dichos pacientes y deberá prestarse atención a la modificación del riesgo y realizar control cardiaco adicional si es necesario.

En caso de insuficiencia cardiaca congestiva, los corticosteroides sistémicos deben utilizarse con precaución y únicamente si es estrictamente necesario.

Efectos Vasculares.

Se ha reportado trombosis, incluyendo tromboembolismo venoso, con el uso de corticosteroides. Como resultado, los corticosteroides deben utilizarse con precaución en pacientes que tienen o puedan estar predispuestos a trastornos tromboembólicos.

Los corticosteroides deben utilizarse con precaución en pacientes con hipertensión.

Efectos Gastrointestinales.

Altas dosis de corticosteroides pueden producir pancreatitis aguda.

No existe consenso universal sobre si los corticosteroides por sí mismos son responsables de las úlceras pépticas encontradas durante el tratamiento; sin

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



embargo, el tratamiento con glucocorticosteroides puede enmascarar los síntomas de úlcera péptica, de modo que puede ocurrir perforación o hemorragia sin presencia de dolor significativo. La terapia con glucocorticoides puede enmascarar una peritonitis u otros signos o síntomas asociados con trastornos gastrointestinales, como perforación, obstrucción o pancreatitis. La combinación con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), aumenta el riesgo de úlcera gastrointestinal.

Los corticosteroides deben usarse con cautela en colitis ulcerativa no específica principalmente cuando exista la probabilidad inminente de perforación, abscesos u otra infección piogénica. Debe tenerse cautela en los casos de diverticulitis, anastomosis intestinal reciente, úlcera péptica activa o latente, cuando los esteroides se usan como monoterapia o como terapia adyuvante.

Efectos Hepatobiliares.

Se han informado trastornos hepatobiliares que pueden ser reversibles después de la suspensión del tratamiento. Por lo tanto, el monitoreo adecuado es necesario.

Efectos Musculoesqueléticos.

Se reportó miopatía aguda con la utilización de dosis altas de corticosteroides que ocurrió más a menudo en pacientes con trastornos de la transmisión neuromuscular (por ejemplo, miastenia gravis) o en pacientes que estaban recibiendo tratamiento concomitante con anticolinérgicos, como por ejemplo medicamentos que producen bloqueo neuromuscular (como pancuronio). Esta miopatía aguda es generalizada, puede comprometer músculos oculares y respiratorios y conllevar a cuadriparesia. Puede ocurrir elevación de creatinquinasa. La mejoría clínica o recuperación después de la interrupción de los corticosteroides puede requerir semanas a años.

La osteoporosis es un efecto adverso común asociado con la utilización prolongada de dosis altas de glucocorticosteroides.

En adultos mayores debe considerarse el riesgo de osteoporosis y osteonecrosis.

Trastornos Renales y Urinarios.

Se debe tener precaución en pacientes con esclerosis sistémica debido a que se ha observado un aumento en la incidencia de crisis renal esclerodérmica con el uso de corticoides, incluyendo metilprednisolona.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los corticosteroides deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal.

Pruebas de Laboratorio.

Dosis medias y altas de hidrocortisona o cortisona pueden producir elevación de la presión sanguínea, retención de sal y agua y aumento en la eliminación de potasio. Estos efectos son menos probables con derivados sintéticos, excepto cuando se utilizan en dosis altas. La restricción de la sal de los alimentos y la suplementación con potasio podrían ser necesarias. Todos los corticosteroides aumentan la eliminación de calcio.

Heridas, Envenenamiento y Complicaciones durante Procedimientos.

Los corticosteroides sistémicos no están indicados y por tanto no se deben utilizar para el tratamiento de lesiones cerebrales traumáticas. Un estudio multicéntrico reveló un aumento de la mortalidad a las 2 semanas y 6 meses después de la lesión en los pacientes que recibieron succinato sódico de metilprednisolona en comparación con el placebo. No se ha establecido asociación causal con el tratamiento establecido.

Otros.

Debido a que las complicaciones del tratamiento con glucocorticosteroides son dependientes de la dosis y de la duración del tratamiento, deberá hacerse una evaluación riesgo/beneficio para cada caso individual respecto a la dosis a emplear y la duración del tratamiento, y para definir si la terapia será diaria o intermitente.

La aspirina y los antiinflamatorios no esteroides deben utilizarse con precaución con los corticosteroides.

Se han reportado crisis de feocromocitoma, las cuales pueden ser fatales, después de la administración de corticosteroides sistémicos. Solo deben administrarse corticosteroides a pacientes con feocromocitoma, sospechado o identificado, después de una evaluación riesgo/beneficio apropiada.

Utilización en niños.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La siguiente afirmación se aplica solamente cuando se incluye alcohol bencílico en la formulación:

El alcohol bencílico como conservante ha sido asociado con eventos adversos graves, entre ellos el “síndrome de jadeo” y la muerte en pacientes pediátricos. Aunque las dosis clínicas normales de este producto aportan por lo general cantidades de alcohol bencílico que son considerablemente inferiores a las informadas en relación con el “síndrome de jadeo”, se desconoce la cantidad mínima de alcohol bencílico con la que puede ocurrir toxicidad. El riesgo de toxicidad por alcohol bencílico depende de la cantidad administrada y de la capacidad del hígado y los riñones para eliminar el químico. Es más probable que los bebés prematuros y los niños con poco peso al nacer manifiesten toxicidad.

Deberá observarse cuidadosamente el crecimiento de lactantes y niños bajo tratamiento prolongado con corticosteroides. Puede suprimirse el crecimiento corporal en niños que reciban glucocorticosteroides en terapia de largo plazo y con dosis diarias divididas. El uso de este régimen deberá restringirse solo para las indicaciones más serias.

Los lactantes y los niños bajo tratamiento prolongado con corticosteroides se encuentran en riesgo especial de aumento de la presión intracraneal.

Las dosis altas de corticosteroides pueden producir pancreatitis en niños.

Así mismo, la Sala le recuerda al interesado que conceptúa sobre la información completa, no resúmenes, si la información completa no cabe en el empaque, debe anexarse inserto con la información completa e indicarse en el empaque que se debe consultar el inserto.

**3.1.9.23. TARKA® SR TABLETAS
TARKA® SR 240/4 TABLETAS**

Expediente : 230359 / 19980087
Radicado : 20191142808 / 20191142809
Fecha : 12/12/2019
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Principio activo y concentración:

- Cada tableta de liberación sostenida contiene 180 mg de Verapamilo Clorhidrato + 2 mg de Trandolapril
- Cada tableta de liberación sostenida contiene 240 mg de Verapamilo Clorhidrato + 4 mg de Trandolapril

Forma farmacéutica: Tabletas de liberación sostenida

Indicaciones:

Medicamento alternativo para aquellos pacientes hipertensos que no han respondido a la monoterapia y que han logrado ajustarse a la administración combinada de ieca y un antihipertensivo.

Contraindicaciones:

Tarka® sr está contraindicado en los siguientes casos:

Hipersensibilidad a los ingredientes activos o a los excipientes mencionados en la sección lista de excipientes.

Uso en niños y adolescentes (< 18 años de edad).

Pacientes tratados concomitantemente con antagonistas de los receptores beta-adrenérgicos intravenosos (excepción: unidad de cuidados intensivos).

Debido al componente clorhidrato de verapamilo, tarka® sr está contraindicado en los siguientes casos:

Choque cardiogénico.

Bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado (excepto en pacientes con un marcapasos artificial en funcionamiento).

Síndrome del seno enfermo (excepto en pacientes con un marcapasos artificial en funcionamiento).

Insuficiencia cardíaca con disminución de la fracción de eyección menor al 35% y/o presión de enclavamiento superior a 20 mmhg.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





Fibrilación/aleteo auricular en presencia de una vía accesorio (por ejemplo, Síndromes de wolff-parkinson-white y lown-ganong-levine). Estos pacientes están en riesgo de desarrollar taquiarritmia ventricular que incluye fibrilación ventricular si se administra clorhidrato de verapamilo.

Combinación con ivabradina

Debido al componente trandolapril, tarka® sr está contraindicado en los siguientes casos: Antecedentes de angioedema asociado con la administración de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (eca).

Angioedema hereditario/idiopático.

Uso concomitante con inhibidores de la endopeptidasa neutra (en) como sacubitrilo y racecadotril (ver las secciones advertencias y precauciones especiales de utilización e, interacciones medicamentosas).

Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver las secciones advertencias y precauciones especiales de utilización y, embarazo y lactancia).

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

Diálisis.

Uso concomitante con productos que contienen aliskiren en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (tasa de filtración glomerular [tfg] < 60 ml/min/1,73 m²) (ver las secciones interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y, propiedades farmacodinámicas).

Cirrosis hepática con ascitis.

Advertencias y precauciones especiales de utilización

Debido al componente trandolapril, tarka® sr tiene las siguientes advertencias:

Angioedema

Trandolapril podría producir angioedema que incluye inflamación de rostro, extremidades, lengua, glotis y/o laringe. Se ha demostrado que los inhibidores de la eca producen una mayor tasa de angioedema en pacientes negros que en pacientes de otra raza. El riesgo de angioedema podría aumentar en pacientes que toman inhibidores de la diana

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mecanicista de rapamicina (mtor) concomitantes (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Debido a que la inhibición concomitante de la eca y la neprilisina (endopeptidasa neutra, en) podría aumentar el riesgo de angioedema, la administración concomitante de inhibidores de la eca e inhibidores de la en (por ejemplo, sacubitrilo y racecadotril) está contraindicada (ver las secciones contraindicaciones e, interacciones medicamentosas).

También se ha reportado angioedema intestinal en pacientes tratados con inhibidores de la eca. Esto se debe considerar en los pacientes bajo tratamiento con trandolapril que presentan dolor abdominal (con o sin náuseas o vómito).

Los pacientes que experimenten edema angioneurótico deben interrumpir inmediatamente el tratamiento y deben recibir supervisión hasta la resolución del edema.

El angioedema del rostro generalmente normalmente se resuelve de forma espontánea. El edema que afecta no sólo el rostro sino también la glotis podría ser potencialmente mortal debido al riesgo de obstrucción de las vías respiratorias.

El angioedema que afecta la lengua, la glotis o la laringe requiere administración subcutánea inmediata de 0,3 a 0,5 ml de solución de adrenalina (1:1000) junto con otras medidas terapéuticas, según corresponda.

Pacientes con hipertensión renovascular

Los inhibidores de la eca podrían ser útiles hasta que se pueda llevar a cabo el tratamiento curativo de la hipertensión renovascular, o en caso de que no se vaya a realizar dicho procedimiento. El riesgo de hipotensión arterial e insuficiencia renal graves aumenta cuando los pacientes con estenosis de la arteria renal unilateral o bilateral previa reciben tratamiento con un inhibidor de la eca. Los diuréticos podrían aumentar aún más el riesgo.

Puede presentarse pérdida de la función renal sólo con pequeños cambios en la creatinina sérica, incluso en pacientes con estenosis de la arteria renal unilateral. Para estos pacientes, el tratamiento debe iniciarse en el hospital bajo estricta supervisión médica con dosis bajas y un cuidadoso ajuste de la dosis. Se debe interrumpir el tratamiento diurético, y se debe controlar la función renal y el potasio sérico durante las primeras semanas de tratamiento.

Insuficiencia renal

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes con depuración de creatinina menor a 30 ml/min podrían requerir disminución de las dosis de trandolapril. La evaluación de los pacientes hipertensos siempre debe incluir una evaluación de la función renal. En los pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca congestiva o estenosis de la arteria renal bilateral, o estenosis de la arteria renal unilateral en pacientes con un solo riñón funcional (por ejemplo, pacientes con trasplante renal), existe el riesgo de deterioro de la función renal. Algunos pacientes hipertensos sin enfermedad renal preexistente aparente podrían presentar aumento en el nitrógeno ureico en la sangre y en la creatinina sérica cuando trandolapril se administra concomitantemente con un diurético.

Proteinuria

Podría presentarse proteinuria, especialmente en pacientes con deterioro existente de la función renal o bajo tratamiento con dosis relativamente altas de inhibidores de la eca.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (sraa)

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la eca, bloqueadores de los receptores de angiotensina ii o aliskiren, aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y deterioro de la función renal (incluida insuficiencia renal aguda). Por lo tanto, no se recomienda el bloqueo dual del sraa mediante el uso combinado de inhibidores de la eca, bloqueadores de los receptores de angiotensina ii o aliskiren (ver las secciones interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y, propiedades farmacodinámicas).

Si el tratamiento con bloqueo dual se considera absolutamente necesario, debe realizarse únicamente bajo la supervisión de un especialista y con un frecuente control estricto de la función renal, los electrolitos y la presión arterial. Los inhibidores de la eca y bloqueadores de los receptores de angiotensina ii no deben utilizarse concomitantemente en pacientes con nefropatía diabética.

Hiperpotasemia

Tarka® sr podría producir hiperpotasemia en pacientes hipertensos, especialmente aquellos con disfunción renal. Los factores de riesgo para el desarrollo de hiperpotasemia incluyen insuficiencia renal, diuréticos ahorradores de potasio, el uso concomitante de medicamentos para tratar la hipopotasemia, diabetes mellitus y/o disfunción del ventrículo izquierdo después de un infarto de miocardio; o el uso concomitante de otros ingredientes activos asociados con aumentos en el potasio sérico (por ejemplo, cotrimoxazol, también conocido como trimetoprima/sulfametoxazol).

Tos

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante el tratamiento con un inhibidor de la eca, podría presentarse tos seca y no productiva que desaparece después de la interrupción del medicamento.

Embarazo

No se deben administrar inhibidores de la eca durante el embarazo. A menos que se considere esencial el tratamiento continuo con inhibidores de la eca, las pacientes que planeen quedar embarazadas deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso en el embarazo. Cuando se diagnostica embarazo, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con inhibidores de la eca y, si es apropiado, iniciarse un tratamiento alternativo.

Lactancia

No se recomienda el uso de trandolapril/verapamilo en mujeres lactantes.

Hipotensión sintomática

En pacientes con hipertensión no complicada, se ha observado hipotensión sintomática después de la dosis inicial de trandolapril y después de aumentar la dosis de trandolapril.

Es más probable que se presente en pacientes con depleción de volumen y sodio debido a tratamiento diurético prolongado, dieta hiposódica, diálisis, diarrea o vómito. Por lo tanto, en estos pacientes, se debe interrumpir el tratamiento diurético y corregir la depleción de volumen y/o sodio antes de iniciar el tratamiento con trandolapril.

Agranulocitosis y depresión de la médula ósea

Se ha observado agranulocitosis y depresión de la médula ósea en pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la eca. El riesgo de neutropenia parece estar relacionado con la dosis y el tipo y depende del estado clínico del paciente. Estas reacciones son más frecuentes en pacientes con insuficiencia renal, especialmente aquellos con enfermedad vascular del colágeno. Sin embargo, se debe considerar el control regular del recuento de glóbulos blancos y los niveles de proteínas en la orina, en pacientes con enfermedad vascular del colágeno (por ejemplo, lupus eritematoso y esclerodermia), especialmente asociada con el deterioro de la función renal y el tratamiento concomitante, particularmente con corticosteroides y antimetabolitos. Es reversible después de la interrupción del inhibidor de la eca.

Estenosis aórtica/obstrucción del tracto de salida

No se debe utilizar trandolapril en pacientes con estenosis aórtica u obstrucción del tracto de salida.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Deterioro de la función hepática

Debido a que trandolapril es un profármaco metabolizado a su fracción activa en el hígado, se debe tener especial precaución y supervisar estrictamente a los pacientes con deterioro de la función hepática.

Cirugía/anestesia

En pacientes sometidos a cirugía o durante la anestesia con medicamentos que producen hipotensión, trandolapril podría bloquear la formación de angiotensina ii secundaria a la liberación compensadora de renina.

Desensibilización

Podrían presentarse reacciones anafilactoides (en algunos casos potencialmente mortales) en pacientes que reciben tratamiento con inhibidores de la eca y desensibilización concomitante contra venenos de animales.

Aféresis de lipoproteínas de baja densidad

Se han observado reacciones anafilactoides potencialmente mortales cuando los pacientes sometidos a aféresis de lipoproteínas de baja densidad toman inhibidores de la eca al mismo tiempo.

Debido al componente verapamilo, tarka® sr tiene las siguientes advertencias:

Infarto agudo de miocardio

Debido al componente verapamilo, el medicamento se debe utilizar con precaución en pacientes con infarto agudo de miocardio complicado por bradicardia, hipotensión marcada o disfunción del ventrículo izquierdo.

Bloqueo cardíaco/bloqueo auriculoventricular (av) de primer grado/bradicardia/asistolia

Clorhidrato de verapamilo afecta los nodos auriculoventricular (av) y sinoauricular (sa) y prolonga el tiempo de conducción av. Se debe utilizar con precaución debido a que el desarrollo del bloqueo av de segundo o tercer grado (contraindicación) o el bloqueo de rama unifascicular, bifascicular o trifascicular requieren la interrupción de dosis posteriores o la interrupción de clorhidrato de verapamilo y, de ser necesario, el establecimiento de un tratamiento adecuado.

Clorhidrato de verapamilo afecta los nodos av y sa y podría producir en raras ocasiones bloqueo av de segundo o tercer grado, bradicardia y, en casos extremos, asistolia. Es más probable que esto ocurra en pacientes con síndrome del seno enfermo (enfermedad del nodo sa), que es más común en pacientes adultos mayores.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La asistolia en pacientes que no padecen síndrome del seno enfermo suele ser de corta duración (algunos segundos o menos), con retorno espontáneo al ritmo nodal o sinusal normal. Si esto no ocurre de inmediato, se debe iniciar inmediatamente un tratamiento apropiado. Ver la sección efectos indeseables.

Medicamentos betabloqueadores adrenérgicos

Potenciación mutua de los efectos cardiovasculares (bloqueo av de mayor grado, disminución de la frecuencia cardíaca de mayor grado, inducción de insuficiencia cardíaca y potenciación de la hipotensión). Se observó bradicardia asintomática (36 latidos/min) con marcapasos auricular migratorio en un paciente que recibió concomitantemente timolol (bloqueador beta adrenérgico) colirio y clorhidrato de verapamilo oral.

Digoxina

Si verapamilo se administra concomitantemente con digoxina, se debe reducir la dosis de digoxina. Ver la sección interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.

Insuficiencia cardíaca

Debido al componente verapamilo, los pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección mayor a 35% deben compensarse antes de iniciar el tratamiento con tarka y deben recibir tratamiento adecuado en todo momento.

Hipotensión

En algunos pacientes que ya reciben tratamiento diurético, especialmente si este tratamiento se ha establecido recientemente, la disminución de la presión arterial al inicio del tratamiento con trandolapril puede ser excesiva.

Inhibidores de la hmg-coa reductasa ("estatinas")

Ver la sección interacciones medicamentosas.

Trastornos de la transmisión neuromuscular

Enfermedades en las que se ve afectada la transmisión neuromuscular (miastenia gravis, síndrome de lambert-eaton, distrofia muscular de duchenne avanzada).

Otros

Poblaciones especiales de pacientes

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de tarka® sr en niños y adolescentes. Por lo tanto, no se recomienda su uso en este grupo etario.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Insuficiencia renal

Aunque se ha demostrado en estudios sólidos con comparador que el deterioro de la función renal no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética de verapamilo en pacientes con insuficiencia renal en etapa terminal, varios reportes de casos sugieren que verapamilo se debe utilizar con precaución y bajo supervisión estricta en pacientes con insuficiencia renal.

Verapamilo no puede eliminarse mediante hemodiálisis.

Insuficiencia hepática

Se debe utilizar con precaución en pacientes con deterioro grave de la función hepática (ver también la sección posología para insuficiencia hepática).

Lactosa

El medicamento contiene lactosa, por lo tanto, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de lapp o síndrome de malabsorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

Sodio

Para tarka 240 mg/4 mg tabletas:

El medicamento contiene 1,49 mmol (o 34,3 mg) de sodio por dosis. Los pacientes con una dieta controlada en sodio deben tener esto en cuenta.

Para tarka 180 mg/2 mg tabletas

El medicamento contiene 1,12 mmol (o 25,71 mg) de sodio por dosis. Los pacientes con una dieta controlada en sodio deben tener esto en cuenta.

Embarazo y lactancia

Embarazo

No se recomienda el uso de inhibidores de la eca durante el primer trimestre del embarazo (ver la sección advertencias y precauciones especiales de utilización). El uso de inhibidores de la eca está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver las secciones contraindicaciones y, advertencias y precauciones especiales de utilización).

No se ha documentado adecuadamente el uso seguro de tarka® sr en mujeres embarazadas. Sin embargo, se han presentado reportes anecdóticos de hipoplasia pulmonar neonatal, retraso en el crecimiento intrauterino, conducto arterioso persistente e hipoplasia craneal después de la exposición del feto a inhibidores de la eca.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La evidencia epidemiológica con respecto al riesgo de teratogenicidad después de la exposición a inhibidores de la eca durante el primer trimestre del embarazo no es concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento de riesgo. A menos que se considere esencial el tratamiento continuo con inhibidores de la eca, las pacientes que planeen quedar embarazadas deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso en el embarazo.

Cuando se diagnostica embarazo, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con inhibidores de la eca y, si es apropiado, iniciarse un tratamiento alternativo.

La exposición al tratamiento con inhibidores de la eca durante el segundo y tercer trimestre es conocida por inducir fetotoxicidad en humanos (deterioro de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia). En caso de que se haya producido exposición a trandolapril a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar un ultrasonido de la función renal y el cráneo. Se debe supervisar de manera estricta a los bebés cuyas madres hayan tomado inhibidores de la eca para detectar hipotensión.

Verapamilo podría inhibir las contracciones si se utiliza al final del embarazo. Además, con base en las propiedades farmacológicas, no se puede excluir bradicardia e hipotensión fetales.

Lactancia

Clorhidrato de verapamilo se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna humana. No existe información disponible sobre el uso de trandolapril durante la lactancia. No se recomienda el uso de tarka® sr y son preferibles los tratamientos alternativos con perfiles de seguridad mejor establecidos durante la lactancia, especialmente al amamantar a un recién nacido o prematuro.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Dependiendo de la susceptibilidad individual, la capacidad del paciente para conducir un vehículo u operar maquinaria podría verse afectada, especialmente en las etapas iniciales del tratamiento.

Tarka® sr podría aumentar los niveles de alcohol en la sangre y ralentizar su eliminación. Por lo tanto, los efectos del alcohol podrían ser exagerados.

Acta No. 15 de 2020 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 la posología para el producto de la referencia:

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.

3.1.9.24. EPCLUSA®

Expediente : 20126648
Radicado : 20201061959
Fecha : 18/03/2020
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 400 mg de Sofosbuvir + 100 mg de Velpatasvir

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Epclusa es una combinación de dosis fija de sofosbuvir, un inhibidor de la polimerasa ns5b análogo de nucleótido del virus de la hepatitis c (vhc) y velpatasvir, un inhibidor del vhc ns5a, y está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con genotipo 1, 2, 3, 3, 4, 5 ó 6 del virus de la hepatitis c (vhc) crónica: o sin cirrosis o con cirrosis compensada o con cirrosis descompensada para uso en combinación con ribavirina.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones: hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
Uso con inductores potentes de la gpp y del cyp

Medicamentos que son inductores potentes de la glucoproteína p (gpp) o del citocromo p450 (cyp; rifampicina, rifabutina, hierba de san juan [hypericum perforatum], carbamazepina, fenobarbital y fenitoína). La administración concomitante reducirá significativamente las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir o velpatasvir y puede provocar la disminución de la eficacia de epclusa

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones y advertencias: epclusa no se debe administrar de forma simultánea con otros medicamentos que contengan sofosbuvir.

Bradicardia intensa y bloqueo cardíaco

Se han observado casos de bradicardia intensa y bloqueo cardíaco cuando sofosbuvir utilizado en combinación con otro antiviral de acción directa (aad) se utiliza junto con amiodarona, con o sin otros medicamentos para disminuir la frecuencia cardíaca. El mecanismo no está establecido.

El uso concomitante de amiodarona fue limitado durante el desarrollo clínico de sofosbuvir asociado a aad. Los casos son potencialmente mortales, por lo que la amiodarona solo se debe administrar a pacientes que toman epclusa cuando no se toleren o estén contraindicados otros tratamientos antiarrítmicos alternativos.

Si el uso concomitante de amiodarona se considera necesario, se recomienda una estrecha vigilancia de los pacientes cuando se inicie la administración de epclusa. Los pacientes con alto riesgo de bradiarritmia se deben monitorizar de forma continua durante 48 horas en un entorno clínico adecuado.

Debido a la prolongada vida media de la amiodarona, también se debe monitorizar adecuadamente a aquellos pacientes que hayan dejado de tomar amiodarona pocos meses antes y vayan a comenzar el tratamiento con epclusa.

A todos los pacientes que reciben epclusa en combinación con amiodarona, con o sin otros medicamentos para disminuir la frecuencia cardíaca, se les debe indicar cuáles son los síntomas de bradicardia y bloqueo cardíaco, e indicarles que acudan urgentemente al médico si experimentan dichos síntomas.

Pacientes en los que anteriormente ha fracasado el tratamiento con una pauta terapéutica que contiene ns5a.

No se dispone de datos clínicos para respaldar la eficacia de sofosbuvir/velpatasvir para el tratamiento de pacientes en quienes ha fracasado el tratamiento con una pauta terapéutica que contiene otro inhibidor de ns5a. No obstante, de acuerdo a las variantes asociadas a resistencia (var) de la ns5a que suelen observarse en los pacientes en quienes ha fracasado el tratamiento con otras pautas terapéuticas que contienen inhibidores de ns5a, la farmacología in vitro de velpatasvir y los resultados del tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir en pacientes sin exposición previa a ns5a y con var de la ns5a basales incluidos en los estudios astral, se puede contemplar el tratamiento con epclusa +

Acta No. 15 de 2020 SEM

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



rbv durante 24 semanas para los pacientes en quienes ha fracasado el tratamiento con una pauta terapéutica que contiene ns5a, considerados de alto riesgo de progresión de la enfermedad clínica y que carecen de opciones de tratamiento alternativo.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de epclusa en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se ha evaluado la seguridad de epclusa en los pacientes con insuficiencia renal grave (tfge <30 ml/min/1,73 m²) o nt que precisa hemodiálisis. Cuando se utilice epclusa en combinación con ribavirina, consultar también la ficha técnica de la ribavirina para los pacientes con aclaramiento de creatinina <50 ml/min.

Uso con inductores moderados de la gpp o del cyp

Los medicamentos que son inductores moderados de la gpp o del cyp (p. Ej., oxcarbazepina, modafinilo o efavirenz) pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir o velpatasvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de epclusa. No se recomienda la administración concomitante de dichos medicamentos con epclusa.

Uso con ciertas pautas terapéuticas antirretrovirales contra el vih

Epclusa ha demostrado aumentar la exposición al tenofovir, especialmente cuando se usa junto con una pauta terapéutica contra el vih que contiene tenofovir disoproxil fumarato y un potenciador farmacocinético (ritonavir o cobicistat). No se ha establecido la seguridad de tenofovir disoproxil fumarato en el marco de epclusa y un potenciador farmacocinético. Se deben contemplar los riesgos y beneficios potenciales asociados a la administración concomitante de epclusa con el comprimido combinado a dosis fija que contiene elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o tenofovir disoproxil fumarato administrado de forma conjunta con un inhibidor de la proteasa del vih potenciado (p. Ej. Atazanavir o darunavir), especialmente en pacientes con mayor riesgo de disfunción renal. Los pacientes que reciben epclusa de forma concomitante con elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o con tenofovir disoproxil fumarato y un inhibidor de la proteasa del vih potenciado requieren una vigilancia especial en cuanto a reacciones adversas relacionadas con el tenofovir.

Consultar la ficha técnica del tenofovir disoproxil fumarato, emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato para obtener recomendaciones acerca de la monitorización renal.

Coinfección por vhc/vhb (virus de la hepatitis b)

Se han notificado casos de reactivación del virus de la hepatitis b (vhb), durante el tratamiento con antivirales de acción directa contra el vhc, incluyendo regímenes que

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



contienen sofosbuvir. Se debe realizar una detección del vhb en todos los pacientes antes del inicio del tratamiento con epclusa. Los pacientes coinfectados por vhc/vhb tienen riesgo de sufrir una reactivación del vhb y, por lo tanto, se les debe vigilar y tratar de acuerdo con las guías clínicas actuales.

Cirrosis de clase c de cpt

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de epclusa en pacientes con cirrosis de clase c de cpt.

Pacientes receptores de un trasplante hepático

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de epclusa en el tratamiento de la infección por el vhc en pacientes receptores de un trasplante hepático. El tratamiento con epclusa de conformidad con la posología recomendada debe basarse en una evaluación de los posibles beneficios y riesgos para cada paciente en concreto.

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 CO-MAR20-EU-FEB20
- Información para prescribir versión CO-MAR20-EU-FEB20

Nueva dosificación

El tratamiento con EPCLUSA debe ser iniciado y controlado por un médico con experiencia en el tratamiento de los pacientes con infección por el VHC.

Posología

La dosis recomendada de EPCLUSA es de una tableta administrada por vía oral una vez al día, acompañada o no de alimentos (ver sección 5.2).

Tabla 1: Tratamiento y duración recomendados para todos los genotipos de VHC

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Población de pacientes ^a	Tratamiento y duración
Pacientes sin cirrosis y pacientes con cirrosis compensada	EPCLUSA durante 12 semanas. Se puede contemplar la adición de ribavirina en los pacientes infectados por el genotipo 3 con cirrosis compensada
Pacientes con cirrosis descompensada	EPCLUSA + ribavirina durante 12 semanas.

a. Incluye pacientes coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y pacientes con VHC recurrente después de un trasplante hepático.

Cuando se utilice en combinación con ribavirina, consulte también la Información para Prescribir del medicamento que contiene ribavirina.

Se recomienda la siguiente posología cuando se divide ribavirina en dos dosis diarias y se administra con alimentos:

Tabla 2: Guía para la posología de ribavirina cuando se administra con EPCLUSA a pacientes con cirrosis descompensada

Paciente	Dosis de ribavirina
Cirrosis de clase B de Child-Pugh-Turcotte (CPT) antes del trasplante	1.000 mg al día para los pacientes <75 kg y 1.200 mg para los que pesen ≥75 kg
Cirrosis de clase C de CPT antes del trasplante	Dosis inicial de 600 mg, que se puede ajustar hasta un máximo de 1.000/1.200 mg (1.000 mg para pacientes que pesen <75 kg y 1.200 mg para pacientes que pesen ≥75 kg) si se tolera bien. Si la dosis inicial no se tolera bien, la dosis se debe reducir del modo clínicamente indicado basándose en los niveles de hemoglobina
Cirrosis de clase B o C de CPT después del trasplante	

Si se utiliza ribavirina en los pacientes infectados por el genotipo 3 con cirrosis compensada (antes o después del trasplante) la dosis recomendada de ribavirina es de 1.000/1.200 mg (1.000 mg para pacientes que pesen <75 kg y 1.200 mg para pacientes que pesen ≥75 kg).

Para las modificaciones de la dosis de ribavirina, consulte la Información para Prescribir del medicamento que contiene ribavirina.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe indicar a los pacientes que si vomitan en un plazo de 3 horas después de la administración, deben tomar una tableta adicional de EPCLUSA. Si vomitan en un periodo posterior a las 3 horas después de la administración, no hace falta tomar ninguna dosis adicional de EPCLUSA.

Si se omite una dosis de EPCLUSA y no han transcurrido 18 horas desde la hora habitual de administración, se debe indicar a los pacientes que tomen la tableta lo antes posible y a continuación los pacientes deben tomar la siguiente dosis a la hora habitual. Si han transcurrido más de 18 horas desde la hora habitual de administración y se ha omitido la dosis de EPCLUSA, se debe indicar entonces a los pacientes que esperen y tomen la siguiente dosis de EPCLUSA a la hora habitual. Se debe indicar a los pacientes que no tomen una dosis doble de EPCLUSA.

Pacientes en los que anteriormente ha fracasado el tratamiento con una pauta terapéutica que contiene NS5A.

Se puede contemplar EPCLUSA + ribavirina durante 24 semanas.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA en los pacientes con insuficiencia renal, incluyendo nefropatía terminal (NT) que precisa hemodiálisis. Cuando se utilice EPCLUSA en combinación con ribavirina, consultar también la Información para Prescribir de la ribavirina para los pacientes con aclaramiento de creatinina <50 mL/min (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (clases A, B o C de CPT). Se ha evaluado la seguridad y eficacia de EPCLUSA en los pacientes con cirrosis de clase B de CPT, pero no en los pacientes con cirrosis de clase C de CPT.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de EPCLUSA en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma de administración

Por vía oral.

Se debe indicar a los pacientes que traguen la tableta entera, acompañada o no de alimentos. Debido a su sabor amargo, se recomienda no masticar ni triturar la tableta recubierta.

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Uso con inductores potentes de la gp-P y del CYP

Medicamentos que son inductores potentes de la glucoproteína P (gp-P) y/o del citocromo P450 (CYP) (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, rifabutina y hierba de San Juan). La administración concomitante reducirá significativamente las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir o velpatasvir y puede provocar la disminución de la eficacia de EPCLUSA.

Nuevas precauciones o advertencias

EPCLUSA no se debe administrar de forma simultánea con otros medicamentos que contengan sofosbuvir.

Bradicardia grave y bloqueo cardíaco

Se han observado casos de bradicardia grave y bloqueo cardíaco cuando se utilizan tratamientos que contienen sofosbuvir en combinación con amiodarona, con o sin otros medicamentos para disminuir la frecuencia cardíaca. El mecanismo no está establecido.

El uso concomitante de amiodarona fue limitado durante el desarrollo clínico de sofosbuvir. Los casos son potencialmente mortales, por lo que la amiodarona solo se debe administrar a pacientes que toman EPCLUSA cuando no se toleren o estén contraindicados otros tratamientos antiarrítmicos alternativos.

Si el uso concomitante de amiodarona se considera necesario, se recomienda una estrecha vigilancia de los pacientes cuando se inicie la administración de EPCLUSA. Los pacientes con alto riesgo de bradiarritmia se deben monitorizar de forma continua durante 48 horas en un entorno clínico adecuado.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debido a la prolongada vida media de la amiodarona, también se debe monitorizar adecuadamente a aquellos pacientes que hayan dejado de tomar amiodarona pocos meses antes y vayan a comenzar el tratamiento con EPCLUSA.

A todos los pacientes que reciben EPCLUSA en combinación con amiodarona, con o sin otros medicamentos para disminuir la frecuencia cardíaca, se les debe indicar cuáles son los síntomas de bradicardia y bloqueo cardíaco, e indicarles que acudan urgentemente al médico si experimentan dichos síntomas.

Coinfección por el VHC/VHB (virus de la hepatitis B)

Se han notificado casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), algunos de ellos mortales, durante o después del tratamiento con antivirales de acción directa (AAD). Se debe realizar una detección del VHB en todos los pacientes antes del inicio del tratamiento. Los pacientes coinfectados por el VHB/VHC tienen riesgo de sufrir una reactivación del VHB y, por lo tanto, se les debe vigilar y tratar de acuerdo con las guías clínicas actuales.

Pacientes en los que anteriormente ha fracasado el tratamiento con una pauta terapéutica que contiene NS5A

No se dispone de datos clínicos para respaldar la eficacia de sofosbuvir/velpatasvir para el tratamiento de pacientes en quienes ha fracasado el tratamiento con una pauta terapéutica que contiene otro inhibidor de NS5A. No obstante, de acuerdo a las variantes asociadas a resistencia (VAR) de la NS5A que suelen observarse en los pacientes en quienes ha fracasado el tratamiento con otras pautas terapéuticas que contienen inhibidores de NS5A, la farmacología in vitro de velpatasvir y los resultados del tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir en pacientes sin exposición previa a NS5A y con VAR de la NS5A basales incluidos en los estudios ASTRAL, se puede contemplar el tratamiento con EPCLUSA + RBV durante 24 semanas para los pacientes en quienes ha fracasado el tratamiento con una pauta terapéutica que contiene NS5A, considerados de alto riesgo de progresión clínica de la enfermedad y que carecen de opciones de tratamiento alternativo.

Uso con inductores moderados de la gp-P y/o del CYP

Los medicamentos que son inductores moderados de la gp-P y/o del CYP (p. ej., efavirenz, modafinilo, oxcarbazepina o rifapentina) pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir o velpatasvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



EPCLUSA. No se recomienda la administración concomitante de dichos medicamentos con EPCLUSA.

Uso con ciertas pautas terapéuticas antirretrovirales contra el VIH

EPCLUSA ha demostrado aumentar la exposición al tenofovir, especialmente cuando se usa junto con una pauta terapéutica contra el VIH que contiene tenofovir disoproxil fumarato y un potenciador farmacocinético (ritonavir o cobicistat). No se ha establecido la seguridad de tenofovir disoproxil fumarato en el marco de EPCLUSA y un potenciador farmacocinético. Se deben contemplar los riesgos y beneficios potenciales asociados a la administración concomitante de EPCLUSA con la tableta combinada a dosis fija que contiene elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o tenofovir disoproxil fumarato administrada de forma conjunta con un inhibidor de la proteasa del VIH potenciado (p. ej. atazanavir o darunavir), especialmente en pacientes con mayor riesgo de disfunción renal. Los pacientes que reciben EPCLUSA de forma concomitante con elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o con tenofovir disoproxil fumarato y un inhibidor de la proteasa del VIH potenciado requieren una vigilancia especial en cuanto a reacciones adversas relacionadas con el tenofovir. Consultar la Información para Prescribir del tenofovir disoproxil fumarato, emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato para obtener recomendaciones acerca de la monitorización renal.

Uso en pacientes diabéticos

Tras iniciar el tratamiento con antivirales de acción directa contra el VHC los pacientes diabéticos pueden mejorar el control de la glucosa, lo que es posible que dé lugar a una hipoglucemia sintomática. Las concentraciones de glucosa de los pacientes diabéticos que inician el tratamiento con antivirales de acción directa se deben controlar de manera rigurosa, en especial durante los 3 primeros meses, y cuando sea necesario se modificará la medicación antidiabética. Se debe informar al médico responsable del tratamiento antidiabético del paciente cuando se inicie el tratamiento con antivirales de acción directa. Cirrosis de clase C de CPT.

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de EPCLUSA en pacientes con cirrosis de clase C de CPT.

Pacientes receptores de un trasplante hepático

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha evaluado la seguridad y eficacia de EPCLUSA en el tratamiento de la infección por el VHC en pacientes receptores de un trasplante hepático. El tratamiento con EPCLUSA de conformidad con la posología recomendada debe basarse en una evaluación de los posibles beneficios y riesgos para cada paciente en concreto.

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En el conjunto de los estudios clínicos de fase 3 de pacientes con infección por el VHC de genotipos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 el porcentaje de pacientes que suspendieron permanentemente el tratamiento debido a acontecimientos adversos fue del 0,2 % y el porcentaje de pacientes que experimentaron algún acontecimiento adverso grave fue del 3,2 % para los pacientes que recibieron EPCLUSA durante 12 semanas. En los estudios clínicos, la cefalea, la fatiga y la náuseas fueron los acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento más frecuentes (incidencia ≥ 10 %) notificados en pacientes tratados con EPCLUSA durante 12 semanas. Estos y otros acontecimientos adversos se notificaron con una frecuencia similar en los pacientes tratados con placebo en comparación con los pacientes tratados con EPCLUSA en los estudios clínicos pivotaes de fase 3.

Resumen tabulado de reacciones adversas

La evaluación de las reacciones adversas con Epclusa se basa en los datos de seguridad de los estudios clínicos y en la experiencia poscomercialización. Todas las reacciones adversas se presentan en la Tabla 4. A continuación se enumeran las reacciones adversas, clasificadas según el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. Las frecuencias se definen así: 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 $< 1/1.000$) o muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 4: Reacciones adversas a medicamento identificadas con Epclusa

Frecuencia	Reacción adversa a medicamento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:	
Frecuentes	erupción ^a
Poco frecuentes	angioedema ^a

- a. Reacción adversa identificada mediante la vigilancia poscomercialización de medicamentos que contienen sofosbuvir/velpatasvir.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes con cirrosis descompensada

El perfil de seguridad de EPCLUSA se ha evaluado en un estudio abierto en el que los pacientes con cirrosis de clase B de CPT recibieron EPCLUSA durante 12 semanas (n = 90), EPCLUSA + RBV durante 12 semanas (n = 87) o EPCLUSA durante 24 semanas (n = 90). Los acontecimientos adversos observados fueron acordes con las secuelas clínicas previstas de la hepatopatía descompensada o con el perfil de toxicidad conocido de la ribavirina para los pacientes que reciben EPCLUSA en combinación con ribavirina.

Entre los 87 pacientes tratados con EPCLUSA + RBV durante 12 semanas, un 23 % y un 7 % de los pacientes presentaron disminuciones de la hemoglobina a menos de 10 g/dl y 8,5 g/dl, respectivamente, durante el tratamiento. La ribavirina se interrumpió en el 15 % de los pacientes tratados con EPCLUSA + RBV durante 12 semanas debido a acontecimientos adversos.

Pacientes con insuficiencia renal

Se ha evaluado la seguridad de EPCLUSA en un estudio no controlado de 12 semanas que incluyó 59 sujetos con NT que requerían diálisis. (Estudio 4062). En este contexto, la exposición al metabolito de sofosbuvir GS-331007 aumentó 20 veces, superando los niveles para los cuales se han observado reacciones adversas en ensayos preclínicos. En este conjunto limitado de datos sobre la seguridad clínica, la tasa de acontecimientos adversos y muertes no aumentó claramente con respecto a lo que se espera en pacientes con NT.

Descripción de ciertas reacciones adversas

Arritmias cardíacas

Se han observado casos de bradicardia grave y bloqueo cardíaco cuando se utilizan tratamientos que contienen sofosbuvir en combinación con amiodarona con o sin otros fármacos antiarrítmicos.

Trastornos de la piel

Frecuencia no conocida: síndrome de Stevens-Johnson

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Departamento de Farmacovigilancia de BIOTOSCANA FARMA S.A., enviando un correo electrónico a farmacovigilancia.colombia@grupobiotoscana.com

Nuevas interacciones

Dado que EPCLUSA contiene sofosbuvir y velpatasvir, toda interacción que se haya identificado de forma individual con estos principios activos se puede producir con EPCLUSA.

Posibilidad de que EPCLUSA afecte a otros medicamentos

Velpatasvir es un inhibidor del transportador de fármacos gp-P, de la proteína de resistencia de cáncer de mama (PRCM) del polipéptido transportador de aniones orgánicos (PTAO) 1B1 y PTAO1B3. La administración concomitante de EPCLUSA con medicamentos que son sustratos de estos transportadores puede aumentar la exposición a dichos medicamentos. Ver en la tabla 3 ejemplos de interacciones con sustratos sensibles de la gp-P (digoxina), PRCM (rosuvastatina) y PTAO (pravastatina).

Posibilidad de que otros medicamentos afecten a EPCLUSA

Sofosbuvir y velpatasvir son sustratos de los transportadores de fármacos gp-P y PRCM. Velpatasvir también es sustrato del transportador de fármacos PTAO1B. In vitro se observó un recambio metabólico lento del velpatasvir por CYP2B6, CYP2C8 y CYP3A4. Los medicamentos que son inductores potentes de la gp-P y/o del CYP2B6, CYP2C8 o CYP3A4 (p. ej., carbamazepina, fenobarbital y fenitoína, rifampicina, rifabutina y hierba de San Juan) pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir o velpatasvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de sofosbuvir/velpatasvir. El uso de dichos medicamentos con EPCLUSA está contraindicado. Los medicamentos que son inductores moderados de la gp-P y/o del CYP (p. ej., efavirenz, modafinilo, oxcarbazepina o rifapentina) pueden reducir la concentración plasmática de sofosbuvir o velpatasvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de EPCLUSA. No se recomienda la administración concomitante de dichos medicamentos con EPCLUSA. La administración concomitante con medicamentos que inhiben la gp-P o la PRCM puede aumentar las

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



concentraciones plasmáticas de sofosbuvir o velpatasvir. Los medicamentos que inhiben la PTAO, CYP2B6, CYP2C8 o CYP3A4 pueden aumentar la concentración plasmática de velpatasvir. No se prevén interacciones medicamentosas clínicamente significativas con EPCLUSA mediadas por inhibidores de la gp-P, PRCM, PTAO o CYP450; EPCLUSA se puede administrar de forma concomitante con los inhibidores de la gp-P, PRCM, PTAO y CYP.

Pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K

Dado que la función hepática puede cambiar durante el tratamiento con EPCLUSA, se recomienda un estrecho seguimiento de los valores de INR (Razón Internacional Normalizada INR, por sus siglas en inglés).

Impacto del tratamiento con antivirales de acción directa (AAD) en los medicamentos que se metabolizan en el hígado.

La farmacocinética de los medicamentos que se metabolizan en el hígado (p. ej., inmunosupresores, como los inhibidores de la calcineurina) puede verse afectada por los cambios en la función hepática durante el tratamiento con AAD, relacionados con la eliminación del VHC.

Interacciones entre EPCLUSA y otros medicamentos

En la tabla 3 se facilita una lista de las interacciones medicamentosas establecidas o que pueden ser clínicamente significativas (donde el intervalo de confianza [IC] del 90 % del cociente de las medias geométricas de mínimos cuadrados [MGMCM] estuvo dentro “↔”, se extendió por encima “↑”, o se extendió por debajo “↓” de los límites de interacción predeterminados). Las interacciones medicamentosas descritas se basan en estudios realizados con sofosbuvir/velpatasvir o velpatasvir y sofosbuvir como medicamentos individuales, o son interacciones medicamentosas previstas que pueden ocurrir con sofosbuvir/velpatasvir. La tabla no es totalmente incluyente.

Tabla 3: Interacciones entre EPCLUSA y otros medicamentos

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con EPCLUSA
	Activo	C _m áx	AU C	C _{mí} n	
MEDICAMENTOS REDUCTORES DE LA ACIDEZ					
					La solubilidad del velpatasvir disminuye a medida que aumenta el pH. Se prevé que los medicamentos que aumentan el pH gástrico disminuyan la concentración de velpatasvir.
Antiácidos					
P. ej.: hidróxido de aluminio o magnesio, carbonato de calcio (Aumentodel pH gástrico)	Interacción no estudiada. Previsto. ↔ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Se recomienda dejar un intervalo de separación de 4 horas entre la administración del antiácido y la de EPCLUSA.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %)a,b				Recomendación relativa a la administración concomitante con EPCLUSA
	Activo	Cmáx	AUC	Cmín	
Antagonistas de los receptores de H2					
Famotidina (40 mg en dosis única)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg en dosis única)c	Sofosbuvir	↔	↔		Los antagonistas de los receptores H2 se pueden administrar simultáneamente o de forma escalonada con EPCLUSA a una dosis que no supere unos niveles posológicos similares a famotidina 40 mg dos veces al día.
Famotidina administrada simultáneamente con EPCLUSAd	Velpatasvir	↓ 0,8 0 (0,70; 0,91)	↓ 0,8 0,1 (0,71; 0,91)		
Cimetidinae Nizatidinae Ranitidinae					
(Aumento del pH gástrico)					
Famotidina (40 mg en dosis única)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg en dosis única)c	Sofosbuvir	↓ 0,7 7 (0,68; 0,87)	↓ 0,8 0 (0,73; 0,88)		
Famotidina administrada 12 horas antes de EPCLUSAd	Velpatasvir	↔	↔		
(Aumento del pH gástrico)					

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con EPCLUSA
	Activo	C _m áx	AU C	C _{mí} n	
Inhibidores de la bomba de protones					
Omeprazol (20 mg una vez al día)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg en dosis única en ayunas) ^c Omeprazol administrado simultáneamente con EPCLUSA ^d Lansoprazol ^e Rabeprazol ^e Pantoprazol ^e Esomeprazol ^e (Aumento del pH gástrico)	Sofosbuvir	↓ 0,66 (0,55; 0,78)	↓ 0,71 (0,60; 0,83)		No se recomienda la administración concomitante con inhibidores de la bomba de protones. Si se considera necesaria la administración concomitante, entonces EPCLUSA se debe administrar con alimentos y se debe tomar 4 horas antes del inhibidor de la bomba de protones a dosis máximas similares a omeprazol 20 mg.
	Velpatasvir	↓ 0,63 (0,50; 0,78)	↓ 0,64 (0,52; 0,79)		
Omeprazol (20 mg una vez al día)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg en dosis única con alimento) ^c Omeprazol administrado 4 horas después de EPCLUSA ^d (Aumento del pH gástrico)	Sofosbuvir	↓ 0,79 (0,68; 0,92)	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,67 (0,58; 0,78)	↓ 0,74 (0,63; 0,86)		

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %)a,b				Recomendación relativa a la administración concomitante con EPCLUSA
	Activo	Cmáx	AUC	Cmín	
ANTIARRÍTMICOS					
Amiodarona	Interacción no estudiada. Se desconoce el efecto sobre las concentraciones de amiodarona, velpatasvir y sofosbuvir.				Utilizar solo si no hay otra alternativa disponible. Se recomienda una estrecha vigilancia si este medicamento se administra junto con EPCLUSA (ver las secciones 4.4 y 4.8).
Digoxina	Interacción estudiada solo con velpatasvir. Previsto: ↔ Sofosbuvir				La administración concomitante de EPCLUSA con digoxina puede aumentar la concentración de digoxina. Es preciso obrar con cautela y se recomienda monitorizar la concentración terapéutica de digoxina cuando se administre de forma concomitante con EPCLUSA.
Digoxina (0,25 mg en dosis única)f/velpatasvir (100 mg en dosis única) (Inhibición de la gp-P)	Efecto sobre la exposición al velpatasvir-no estudiado. Previsto: ↔ Velpatasvir				
	Observado: Digoxina	↑ 1,9 (1,7; 2,1)	↑ 1,3 (1,1; 1,6)		

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con EPCLUSA
	Activo	C _m áx	AU C	C _{mí} n	
ANTICOAGULANTES					
Dabigatrán etexilato (Inhibición de la gp-P)	Interacción no estudiada. Previsto: ↑ Dabigatrán ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir				Se recomienda monitorización clínica, en busca de signos de hemorragia y anemia, cuando se administre dabigatrán etexilato de forma concomitante con EPCLUSA. Una prueba de coagulación ayuda a identificar a los pacientes con mayor riesgo de hemorragia debido al aumento de la exposición al dabigatrán.
Antagonistas de la vitamina K	Interacción no estudiada.				Se recomienda un estrecho seguimiento de INR con todos los antagonistas de la vitamina K. Esto se debe a que la función hepática cambia durante el tratamiento con EPCLUSA.
ANTIEPILÉPTICOS					
Fenitoína Fenobarbital (Inducción de la gp-P y los CYP)	Interacción no estudiada. Previsto: ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				EPCLUSA está contraindicado con fenobarbital y fenitoína (ver sección 4.3).

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con EPCLUSA
	Activo	C _m áx	AU C	C _{mí} n	
Carbamazepina	Interacción no estudiada. Prevista: ↓ Velpatasvir				EPCLUSA está contraindicado con carbamazepina (ver sección 4.3)
(Inducción de la gp-P y de los CYP)	Observad a: Sofosbuvir	↓ 0,5 2 (0,4 3; 0,6 2)	↓ 0,5 2 (0,4 6; 0,5 9)		
Oxcarbazepina	Interacción no estudiada. Previsto: ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Se prevé que la administración concomitante de EPCLUSA con oxcarbazepina reduzca la concentración de sofosbuvir y velpatasvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de EPCLUSA. No se recomienda la administración concomitante (ver sección 4.4).
(Inducción de la gp-P y los CYP)					

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %)a,b				Recomendación relativa a la administración concomitante con EPCLUSA
	Activo	Cmáx	AUC	Cmín	
ANTIFÚNGICOS					
Ketoconazol	Interacción estudiada solo con velpatasvir. Previsto: ↔ Sofosbuvir				No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA ni de ketoconazol.
Ketoconazol (200 mg dos veces al día)/velpatasvir (100 mg en dosis única)d	Efecto sobre la exposición al ketoconazol no estudiado. Previsto: ↔ Ketoconazol				
(Inhibición de la gp-P y los CYP) Itraconazol ^e Voriconazol ^e Posaconazol ^e Isavuconazol ^e	Observado: Velpatasvir	↑ 1,3 (1, 0; 1,6)	↑ 1,7 (1, 4; 2,2)		
ANTIMICOBACTERIANOS					
Rifampicina (600 mg una vez al día)/sofosbuvir (400 mg en dosis única)d	Efecto sobre la exposición a la rifampicina no estudiado. Previsto: ↔ Rifampicina				EPCLUSA está contraindicado con rifampicina (ver sección 4.3).
(Inducción de la gp-P y los CYP)	Observado: Sofosbuvir	↓ 0,2 3 (0, 19; 0,2 9)	↓ 0,2 8 (0, 24; 0,3 2)		

Acta No. 15 de 2020 SEM

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



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con EPCLUSA
	Activo	C _m áx	AU C	C _{mí} n	
Rifampicina (600 mg una vez al día)/velpatasvir (100 mg en dosis única)	Efecto sobre la exposición a la rifampicina no estudiado.				
(Inducción de la gp-P y los CYP)	Previsto: ↔ Rifampicina				
	Observado: Velpatasvir	↓ 0,2 9 (0,23; 0,37)	↓ 0,1 8 (0,15; 0,22)		
Rifabutin	Interacción no estudiada. Prevista: ↓ Velpatasvir				
(Inducción de la gp-P y de los CYP)	Observado: Sofosbuvir	↓ 0,6 4 (0,53; 0,77)	↓ 0,7 6 (0,63; 0,91)		

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con EPCLUSA
	Activo	C _m áx	AU C	C _{mí} n	
Rifapentina (Inducción de la gp-P y los CYP)	Interacción no estudiada. Previsto: ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Se prevé que la administración concomitante de EPCLUSA con rifapentina reduzca la concentración de sofosbuvir y velpatasvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de EPCLUSA. No se recomienda la administración concomitante (ver sección 4.4).
FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA					
Tenofovir disoproxil fumarato	EPCLUSA ha demostrado aumentar la exposición al tenofovir (inhibición de la gp-P). El aumento de la exposición al tenofovir (AUC y C _{máx}) fue alrededor del 40-80 % durante el tratamiento concomitante con EPCLUSA y tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina como parte de diversas pautas terapéuticas contra el VIH. Los pacientes que reciben tenofovir disoproxil fumarato y EPCLUSA de forma concomitante se deben vigilar en cuanto a reacciones adversas relacionadas con el tenofovir disoproxil fumarato. Consultar la Información para Prescribir de los productos que contienen tenofovir disoproxil fumarato para obtener recomendaciones acerca de la monitorización renal (ver sección 4.4).				
	Efavirenz	↔	↔	↔	

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %)a,b				Recomendación relativa a la administración concomitante con EPCLUSA
	Activo	C _m áx	AU C	C _{mí} n	
Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (600/200/300 mg una vez al día)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día)c, d	Sofosbuvir	↑ 1,4 (1,1,1,7)	↔		Se prevé que la administración concomitante de EPCLUSA con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato reduzca la concentración de velpatasvir. No se recomienda la administración concomitante de EPCLUSA con pautas que contengan efavirenz (ver sección 4.4).
	Velpatasvir	↓ 0,53 (0,43; 0,64)	↓ 0,47 (0,39; 0,57)	↓ 0,43 (0,36; 0,52)	
Emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxil fumarato (200/25/300 mg una vez al día)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día)c, d	Rilpivirina	↔	↔	↔	No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA ni de emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxil fumarato.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA PROTEASA DEL VIH					

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con EPCLUSA
	Activo	C _m áx	AU C	C _{mí} n	
Atazanavir potenciado con ritonavir (300/100 mg una vez al día) + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (200/300 mg una vez al día)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) ^{c, d}	Atazanavir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,6)	No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA ni de atazanavir (potenciado con ritonavir) o emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato.
	Ritonavir	↔		↑ 1,3 (1,5; 1,4)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↑ 1,6 (1,4; 1,7)	↑ 2,4 (2,2; 2,6)	↑ 4,0 (3,6; 4,5)	
Darunavir potenciado con ritonavir (800 mg/100 mg una vez al día) + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (200/300 mg una vez al día)/sofosbuvir/velpatasvir	Darunavir	↔	↔	↔	No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA ni de darunavir (potenciado con ritonavir) o emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato.
	Ritonavir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0,6 2 (0,54; 0,71)	↓ 0,7 2 (0,66; 0,80)		

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción (400/100 mg una vez al día) ^{c, d}	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con EPCLUSA
	Activo	C _m áx	AU C	C _{mí} n	
	Velpatasvir	↓ 0,76 (0,65; 0,89)	↔	↔	
Lopinavir potenciado con ritonavir (4 x 200 mg/ 50 mg una vez al día) + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (200/300 mg una vez al día)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) ^{c, d}	Lopinavir	↔	↔	↔	No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA ni de lopinavir (potenciado con ritonavir) o emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato.
	Ritonavir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0,59 (0,49; 0,71)	↓ 0,7 (0,6; 0,8)		
	Velpatasvir	↓ 0,70 (0,59; 0,83)	↔	↑ 1,6 (1,4; 1,9)	
FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA INTEGRASA					
Raltegravir (400 mg dos veces al día) ^g + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (200/300 mg una vez al día)/sofosbuvir/velpatasvir	Raltegravir	↔	↔	↓ 0,79 (0,42; 1,5)	No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA ni de raltegravir o emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción (400/100 mg una vez al día) ^{c, d}	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) ^{a, b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con EPCLUSA
	Activo	C _m áx	AU C	C _{mí} n	
Elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida fumarato (150/150/200 mg/10 mg una vez al día)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) ^{c, d}	Sofosbuvir	↔	↔		No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA ni de elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida fumarato.
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
	Elvitegravir	↔	↔	↔	
	Cobicistat	↔	↔	↑ 2,0 (1,7; 2,5)	
	Tenofovir alafenamida	↔	↔		
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,5)		
	Velpatasvir	↑ 1,3 (1,2; 1,5)	↑ 1,5 (1,4; 1,7)	↑ 1,6 (1,4; 1,8)	
	Elvitegravir	↔	↔	↔	

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %)a,b				Recomendación relativa a la administración concomitante con EPCLUSA
	Activo	C _m áx	AU C	C _{mí} n	
	Cobicistat	↔	↔	↑ 1,7 (1,5; 1,9)	elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,5)	
Dolutegravir (50 mg una vez al día)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día)c, d	Dolutegravir	↔	↔	↔	No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA ni de dolutegravir.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
SUPLEMENTOS A BASE DE PLANTAS					
Hierba de San Juan (Inducción de la gp-P y los CYP)	Interacción no estudiada. Previsto: ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				EPCLUSA está contraindicado con hierba de San Juan (ver sección 4.3).

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con EPCLUSA
	Activo	C _m áx	AU C	C _{mí} n	
INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA					
Atorvastatina (40 mg en una sola dosis) + sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg una vez al día) ^d	Observada: Atorvastatina	↑ 1,7 (1,5 ; 1,9)	↑ 1,5 (1,5 ; 1,6)		No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA ni de atorvastatina.
Rosuvastatina	Interacción estudiada solo con velpatasvir. Previsto: ↔ Sofosbuvir				La administración concomitante de EPCLUSA con rosuvastatina aumenta la concentración de rosuvastatina, lo que se asocia con un incremento del riesgo de miopatía, incluida rabdomiólisis. La rosuvastatina se puede administrar con EPCLUSA a una dosis que no supere los 10 mg.
Rosuvastatina (10 mg en dosis única)/velpatasvir (100 mg una vez al día) ^d (Inhibición de la PTAO1B y de la PRCM)	Observado: Rosuvastatina	↑ 2,6 (2,3 ; 2,9)	↑ 2,7 (2,5 ; 2,9)		
	Efecto sobre la exposición al velpatasvir no estudiado. Previsto: ↔ Velpatasvir				

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con EPCLUSA
	Activo	C _m áx	AU C	C _{mí} n	
Pravastatina	Interacción estudiada solo con velpatasvir. Previsto: ↔ Sofosbuvir				No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA ni de pravastatina.
Pravastatina (40 mg en dosis única)/velpatasvir (100 mg una vez al día) ^d (Inhibición de la PTAO1B)	Observado:	↑ 1,3 (1,1; 1,5)	↑ 1,4 (1,2; 1,5)		
	Efecto sobre la exposición al velpatasvir no estudiado. Previsto: ↔ Velpatasvir				
Otras estatinas	Previsto: ↑ Estatinas				No se pueden excluir las interacciones con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Cuando se administran de forma concomitante con EPCLUSA, se debe llevar a cabo una vigilancia cuidadosa de las reacciones adversas a las estatinas y contemplar la administración de una dosis reducida de estatinas si es necesario.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %)a,b				Recomendación relativa a la administración concomitante con EPCLUSA
	Activo	C _m áx	AU C	C _{mí} n	
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS					
Metadona (Tratamiento de mantenimiento con metadona [30 a 130 mg diarios])/sofosbuvir (400 mg una vez al día)d	R-metadona	↔	↔	↔	No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA ni de metadona.
	S-metadona	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,3 (1,0; 1,7)		
Metadona	Interacción estudiada solo con sofosbuvir. Previsto: ↔ Velpatasvir				
INMUNODEPRESORES					
Ciclosporina (600 mg en dosis única)/sofosbuvir (400 mg en dosis única)f	Ciclosporina	↔	↔		
	Sofosbuvir	↑ 2,5 (1,9; 3,5)	↑ 4,5 (3,3; 6,3)		

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con EPCLUSA
	Activo	C _m áx	AU C	C _{mí} n	
Ciclosporina (600 mg en dosis única) ^f /velpatasvir (100 mg en dosis única) ^d	Ciclosporina	↔	↓ 0,8 8 (0,78; 1,0)		No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA ni de ciclosporina al inicio de la administración concomitante. Posteriormente, es posible que se necesite una vigilancia estrecha y un posible ajuste de la dosis de ciclosporina.
	Velpatasvir	↑ 1,6 (1,2; 2,0)	↑ 2,0 (1,5; 2,7)		
Tacrolimús (5 mg en dosis única) ^f /sofosbuvir (400 mg en dosis única) ^d	Tacrolimús	↓ 0,7 3 (0,59; 0,90)	↑ 1,1 (0,84; 1,4)		No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA ni de tacrolimús al inicio de la administración concomitante. Posteriormente, es posible que se necesite una vigilancia estrecha y un posible ajuste de la dosis de tacrolimús.
	Sofosbuvir	↓ 0,9 7 (0,65; 1,4)	↑ 1,1 (0,81; 1,6)		

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con EPCLUSA
	Activo	C _m áx	AU C	C _{mí} n	
Tacrolimús	Efecto sobre la exposición al velpatasvir no estudiado. Previsto: ↔ Velpatasvir				
ANTICONCEPTIVOS ORALES					
Norgestimato/etinilestradio l (norgestimato 0,180 mg/ 0,215 mg/0,25 mg/etinilest radiol 0,025 mg)/sofosbuvir (400 mg una vez al día) ^d	Norelgestromina	↔	↔	↔	No es necesario ajustar la dosis de los anticonceptivos orales.
	Norgestrel	↔	↑ 1,2 (0,98; 1,5)	↑ 1,2 (1,0; 1,5)	
	Etinilestradiol	↔	↔	↔	
Norgestimato/etinilestradio l (norgestimato 0,180 mg/ 0,215 mg/0,25 mg/etinilest radiol 0,025 mg)/velpatasvir (100 mg una vez al día) ^d	Norelgestromina	↔	↔	↔	
	Norgestrel	↔	↔	↔	
	Etinilestradiol	↑ 1,4 (1,2; 1,7)	↔	↓ 0,83 (0,65; 1,1)	

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión CO-MAR20-EU-FEB20
- Información para prescribir versión CO-MAR20-EU-FEB20

Nueva dosificación

El tratamiento con EPCLUSA debe ser iniciado y controlado por un médico con experiencia en el tratamiento de los pacientes con infección por el VHC.

Posología

La dosis recomendada de EPCLUSA es de una tableta administrada por vía oral una vez al día, acompañada o no de alimentos (ver sección 5.2).

Tabla 1: Tratamiento y duración recomendados para todos los genotipos de VHC

Población de pacientes^a	Tratamiento y duración
Pacientes sin cirrosis y pacientes con cirrosis compensada	EPCLUSA durante 12 semanas. Se puede contemplar la adición de ribavirina en los pacientes infectados por el genotipo 3 con cirrosis compensada
Pacientes con cirrosis descompensada	EPCLUSA + ribavirina durante 12 semanas.

a. Incluye pacientes coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y pacientes con VHC recurrente después de un trasplante hepático.

Cuando se utilice en combinación con ribavirina, consulte también la Información para Prescribir del medicamento que contiene ribavirina.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se recomienda la siguiente posología cuando se divide ribavirina en dos dosis diarias y se administra con alimentos:

Tabla 2: Guía para la posología de ribavirina cuando se administra con EPCLUSA a pacientes con cirrosis descompensada

Paciente	Dosis de ribavirina
Cirrosis de clase B de Child-Pugh-Turcotte (CPT) antes del trasplante	1.000 mg al día para los pacientes <75 kg y 1.200 mg para los que pesen ≥75 kg
Cirrosis de clase C de CPT antes del trasplante	Dosis inicial de 600 mg, que se puede ajustar hasta un máximo de 1.000/1.200 mg (1.000 mg para pacientes que pesen <75 kg y 1.200 mg para pacientes que pesen ≥75 kg) si se tolera bien. Si la dosis inicial no se tolera bien, la dosis se debe reducir del modo clínicamente indicado basándose en los niveles de hemoglobina
Cirrosis de clase B o C de CPT después del trasplante	

Si se utiliza ribavirina en los pacientes infectados por el genotipo 3 con cirrosis compensada (antes o después del trasplante) la dosis recomendada de ribavirina es de 1.000/1.200 mg (1.000 mg para pacientes que pesen <75 kg y 1.200 mg para pacientes que pesen ≥75 kg).

Para las modificaciones de la dosis de ribavirina, consulte la Información para Prescribir del medicamento que contiene ribavirina.

Se debe indicar a los pacientes que si vomitan en un plazo de 3 horas después de la administración, deben tomar una tableta adicional de EPCLUSA. Si vomitan en un periodo posterior a las 3 horas después de la administración, no hace falta tomar ninguna dosis adicional de EPCLUSA.

Si se omite una dosis de EPCLUSA y no han transcurrido 18 horas desde la hora habitual de administración, se debe indicar a los pacientes que tomen la tableta lo antes posible y a continuación los pacientes deben tomar la siguiente dosis a la hora habitual. Si han transcurrido más de 18 horas desde la hora habitual de administración y se ha omitido la dosis de EPCLUSA, se debe indicar entonces a los pacientes que esperen y tomen la siguiente dosis de EPCLUSA a la hora habitual. Se debe indicar a los pacientes que no tomen una dosis doble de EPCLUSA.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes en los que anteriormente ha fracasado el tratamiento con una pauta terapéutica que contiene NS5A.

Se puede contemplar EPCLUSA + ribavirina durante 24 semanas.

Pacientes de edad avanzada:

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal:

No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA en los pacientes con insuficiencia renal, incluyendo nefropatía terminal (NT) que precisa hemodiálisis. Cuando se utilice EPCLUSA en combinación con ribavirina, consultar también la Información para Prescribir de la ribavirina para los pacientes con aclaramiento de creatinina <50 mL/min (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (clases A, B o C de CPT). Se ha evaluado la seguridad y eficacia de EPCLUSA en los pacientes con cirrosis de clase B de CPT, pero no en los pacientes con cirrosis de clase C de CPT.

Población pediátrica:

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de EPCLUSA en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Por vía oral.

Se debe indicar a los pacientes que traguen la tableta entera, acompañada o no de alimentos. Debido a su sabor amargo, se recomienda no masticar ni triturar la tableta recubierta.

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Uso con inductores potentes de la gp-P y del CYP

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamentos que son inductores potentes de la glucoproteína P (gp-P) y/o del citocromo P450 (CYP) (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, rifabutina y hierba de San Juan). La administración concomitante reducirá significativamente las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir o velpatasvir y puede provocar la disminución de la eficacia de EPCLUSA.

Nuevas precauciones o advertencias

EPCLUSA no se debe administrar de forma simultánea con otros medicamentos que contengan sofosbuvir.

Bradicardia grave y bloqueo cardíaco:

Se han observado casos de bradicardia grave y bloqueo cardíaco cuando se utilizan tratamientos que contienen sofosbuvir en combinación con amiodarona, con o sin otros medicamentos para disminuir la frecuencia cardíaca. El mecanismo no está establecido.

El uso concomitante de amiodarona fue limitado durante el desarrollo clínico de sofosbuvir. Los casos son potencialmente mortales, por lo que la amiodarona solo se debe administrar a pacientes que toman EPCLUSA cuando no se toleren o estén contraindicados otros tratamientos antiarrítmicos alternativos.

Si el uso concomitante de amiodarona se considera necesario, se recomienda una estrecha vigilancia de los pacientes cuando se inicie la administración de EPCLUSA. Los pacientes con alto riesgo de bradiarritmia se deben monitorizar de forma continua durante 48 horas en un entorno clínico adecuado.

Debido a la prolongada vida media de la amiodarona, también se debe monitorizar adecuadamente a aquellos pacientes que hayan dejado de tomar amiodarona pocos meses antes y vayan a comenzar el tratamiento con EPCLUSA.

A todos los pacientes que reciben EPCLUSA en combinación con amiodarona, con o sin otros medicamentos para disminuir la frecuencia cardíaca, se les debe indicar cuáles son los síntomas de bradicardia y bloqueo cardíaco, e indicarles que acudan urgentemente al médico si experimentan dichos síntomas.

Coinfección por el VHC/VHB (virus de la hepatitis B)

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), algunos de ellos mortales, durante o después del tratamiento con antivirales de acción directa (AAD). Se debe realizar una detección del VHB en todos los pacientes antes del inicio del tratamiento. Los pacientes coinfectados por el VHB/VHC tienen riesgo de sufrir una reactivación del VHB y, por lo tanto, se les debe vigilar y tratar de acuerdo con las guías clínicas actuales.

Pacientes en los que anteriormente ha fracasado el tratamiento con una pauta terapéutica que contiene NS5A

No se dispone de datos clínicos para respaldar la eficacia de sofosbuvir/velpatasvir para el tratamiento de pacientes en quienes ha fracasado el tratamiento con una pauta terapéutica que contiene otro inhibidor de NS5A. No obstante, de acuerdo a las variantes asociadas a resistencia (VAR) de la NS5A que suelen observarse en los pacientes en quienes ha fracasado el tratamiento con otras pautas terapéuticas que contienen inhibidores de NS5A, la farmacología in vitro de velpatasvir y los resultados del tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir en pacientes sin exposición previa a NS5A y con VAR de la NS5A basales incluidos en los estudios ASTRAL, se puede contemplar el tratamiento con EPCLUSA + RBV durante 24 semanas para los pacientes en quienes ha fracasado el tratamiento con una pauta terapéutica que contiene NS5A, considerados de alto riesgo de progresión clínica de la enfermedad y que carecen de opciones de tratamiento alternativo.

Uso con inductores moderados de la gp-P y/o del CYP

Los medicamentos que son inductores moderados de la gp-P y/o del CYP (p. ej., efavirenz, modafinilo, oxcarbazepina o rifapentina) pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir o velpatasvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de EPCLUSA. No se recomienda la administración concomitante de dichos medicamentos con EPCLUSA.

Uso con ciertas pautas terapéuticas antirretrovirales contra el VIH:

EPCLUSA ha demostrado aumentar la exposición al tenofovir, especialmente cuando se usa junto con una pauta terapéutica contra el VIH que contiene tenofovir disoproxil fumarato y un potenciador farmacocinético (ritonavir o cobicistat). No se ha establecido la seguridad de tenofovir disoproxil fumarato en el marco de EPCLUSA y un potenciador farmacocinético. Se deben contemplar los riesgos y beneficios potenciales asociados a la administración concomitante de EPCLUSA con la tableta

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



combinada a dosis fija que contiene elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o tenofovir disoproxil fumarato administrada de forma conjunta con un inhibidor de la proteasa del VIH potenciado (p. ej. atazanavir o darunavir), especialmente en pacientes con mayor riesgo de disfunción renal. Los pacientes que reciben EPCLUSA de forma concomitante con elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o con tenofovir disoproxil fumarato y un inhibidor de la proteasa del VIH potenciado requieren una vigilancia especial en cuanto a reacciones adversas relacionadas con el tenofovir. Consultar la Información para Prescribir del tenofovir disoproxil fumarato, emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato para obtener recomendaciones acerca de la monitorización renal.

Uso en pacientes diabéticos

Tras iniciar el tratamiento con antivirales de acción directa contra el VHC los pacientes diabéticos pueden mejorar el control de la glucosa, lo que es posible que dé lugar a una hipoglucemia sintomática. Las concentraciones de glucosa de los pacientes diabéticos que inicien el tratamiento con antivirales de acción directa se deben controlar de manera rigurosa, en especial durante los 3 primeros meses, y cuando sea necesario se modificará la medicación antidiabética. Se debe informar al médico responsable del tratamiento antidiabético del paciente cuando se inicie el tratamiento con antivirales de acción directa.

Cirrosis de clase C de CPT.

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de EPCLUSA en pacientes con cirrosis de clase C de CPT.

Pacientes receptores de un trasplante hepático

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de EPCLUSA en el tratamiento de la infección por el VHC en pacientes receptores de un trasplante hepático. El tratamiento con EPCLUSA de conformidad con la posología recomendada debe basarse en una evaluación de los posibles beneficios y riesgos para cada paciente en concreto.

Nuevas reacciones adversas

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Resumen del perfil de seguridad

En el conjunto de los estudios clínicos de fase 3 de pacientes con infección por el VHC de genotipos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 el porcentaje de pacientes que suspendieron permanentemente el tratamiento debido a acontecimientos adversos fue del 0,2 % y el porcentaje de pacientes que experimentaron algún acontecimiento adverso grave fue del 3,2 % para los pacientes que recibieron EPCLUSA durante 12 semanas. En los estudios clínicos, la cefalea, la fatiga y la náuseas fueron los acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento más frecuentes (incidencia ≥ 10 %) notificados en pacientes tratados con EPCLUSA durante 12 semanas. Estos y otros acontecimientos adversos se notificaron con una frecuencia similar en los pacientes tratados con placebo en comparación con los pacientes tratados con EPCLUSA en los estudios clínicos pivotaes de fase 3.

Resumen tabulado de reacciones adversas

La evaluación de las reacciones adversas con Epclusa se basa en los datos de seguridad de los estudios clínicos y en la experiencia poscomercialización. Todas las reacciones adversas se presentan en la Tabla 4. A continuación se enumeran las reacciones adversas, clasificadas según el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. Las frecuencias se definen así: 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 $< 1/1.000$) o muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 4: Reacciones adversas a medicamento identificadas con Epclusa

Frecuencia	Reacción adversa a medicamento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:	
Frecuentes	erupción ^a
Poco frecuentes	angioedema ^a

a. Reacción adversa identificada mediante la vigilancia poscomercialización de medicamentos que contienen sofosbuvir/velpatasvir.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes con cirrosis descompensada

El perfil de seguridad de EPCLUSA se ha evaluado en un estudio abierto en el que los pacientes con cirrosis de clase B de CPT recibieron EPCLUSA durante 12 semanas (n = 90), EPCLUSA + RBV durante 12 semanas (n = 87) o EPCLUSA durante 24 semanas (n = 90). Los acontecimientos adversos observados fueron acordes con las secuelas clínicas previstas de la hepatopatía descompensada o con el perfil de toxicidad conocido de la ribavirina para los pacientes que reciben EPCLUSA en combinación con ribavirina.

Entre los 87 pacientes tratados con EPCLUSA + RBV durante 12 semanas, un 23 % y un 7 % de los pacientes presentaron disminuciones de la hemoglobina a menos de 10 g/dl y 8,5 g/dl, respectivamente, durante el tratamiento. La ribavirina se interrumpió en el 15 % de los pacientes tratados con EPCLUSA + RBV durante 12 semanas debido a acontecimientos adversos.

Pacientes con insuficiencia renal:

Se ha evaluado la seguridad de EPCLUSA en un estudio no controlado de 12 semanas que incluyó 59 sujetos con NT que requerían diálisis. (Estudio 4062). En este contexto, la exposición al metabolito de sofosbuvir GS-331007 aumentó 20 veces, superando los niveles para los cuales se han observado reacciones adversas en ensayos preclínicos. En este conjunto limitado de datos sobre la seguridad clínica, la tasa de acontecimientos adversos y muertes no aumentó claramente con respecto a lo que se espera en pacientes con NT.

Descripción de ciertas reacciones adversas

Arritmias cardíacas:

Se han observado casos de bradicardia grave y bloqueo cardíaco cuando se utilizan tratamientos que contienen sofosbuvir en combinación con amiodarona con o sin otros fármacos antiarrítmicos.

Trastornos de la piel:

Frecuencia no conocida: síndrome de Stevens-Johnson

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Departamento de Farmacovigilancia de BIOTOSCAN FARMAS S.A., enviando un correo electrónico a farmacovigilancia.colombia@grupobiotoscana.com

Nuevas interacciones:

Dado que EPCLUSA contiene sofosbuvir y velpatasvir, toda interacción que se haya identificado de forma individual con estos principios activos se puede producir con EPCLUSA.

Posibilidad de que EPCLUSA afecte a otros medicamentos

Velpatasvir es un inhibidor del transportador de fármacos gp-P, de la proteína de resistencia de cáncer de mama (PRCM) del polipéptido transportador de aniones orgánicos (PTAO) 1B1 y PTAO1B3. La administración concomitante de EPCLUSA con medicamentos que son sustratos de estos transportadores puede aumentar la exposición a dichos medicamentos. Ver en la tabla 3 ejemplos de interacciones con sustratos sensibles de la gp-P (digoxina), PRCM (rosuvastatina) y PTAO (pravastatina).

Posibilidad de que otros medicamentos afecten a EPCLUSA:

Sofosbuvir y velpatasvir son sustratos de los transportadores de fármacos gp-P y PRCM. Velpatasvir también es sustrato del transportador de fármacos PTAO1B. In vitro se observó un recambio metabólico lento del velpatasvir por CYP2B6, CYP2C8 y CYP3A4. Los medicamentos que son inductores potentes de la gp-P y/o del CYP2B6, CYP2C8 o CYP3A4 (p. ej., carbamazepina, fenobarbital y fenitoína, rifampicina, rifabutina y hierba de San Juan) pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir o velpatasvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de sofosbuvir/velpatasvir. El uso de dichos medicamentos con EPCLUSA está contraindicado. Los medicamentos que son inductores moderados de la gp-P y/o del CYP (p. ej., efavirenz, modafinilo, oxcarbazepina o rifapentina) pueden reducir la concentración plasmática de sofosbuvir o velpatasvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de EPCLUSA. No se recomienda la administración

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



concomitante de dichos medicamentos con EPCLUSA. La administración concomitante con medicamentos que inhiben la gp-P o la PRCM puede aumentar las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir o velpatasvir. Los medicamentos que inhiben la PTAO, CYP2B6, CYP2C8 o CYP3A4 pueden aumentar la concentración plasmática de velpatasvir. No se prevén interacciones medicamentosas clínicamente significativas con EPCLUSA mediadas por inhibidores de la gp-P, PRCM, PTAO o CYP450; EPCLUSA se puede administrar de forma concomitante con los inhibidores de la gp-P, PRCM, PTAO y CYP.

Pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K:

Dado que la función hepática puede cambiar durante el tratamiento con EPCLUSA, se recomienda un estrecho seguimiento de los valores de INR (Razón Internacional Normalizada INR, por sus siglas en inglés).

Impacto del tratamiento con antivirales de acción directa (AAD) en los medicamentos que se metabolizan en el hígado.

La farmacocinética de los medicamentos que se metabolizan en el hígado (p. ej., inmunosupresores, como los inhibidores de la calcineurina) puede verse afectada por los cambios en la función hepática durante el tratamiento con AAD, relacionados con la eliminación del VHC.

Interacciones entre EPCLUSA y otros medicamentos

En la tabla 3 se facilita una lista de las interacciones medicamentosas establecidas o que pueden ser clínicamente significativas (donde el intervalo de confianza [IC] del 90 % del cociente de las medias geométricas de mínimos cuadrados [MGMC] estuvo dentro “↔”, se extendió por encima “↑”, o se extendió por debajo “↓” de los límites de interacción predeterminados). Las interacciones medicamentosas descritas se basan en estudios realizados con sofosbuvir/velpatasvir o velpatasvir y sofosbuvir como medicamentos individuales, o son interacciones medicamentosas previstas que pueden ocurrir con sofosbuvir/velpatasvir. La tabla no es totalmente incluyente.

Tabla 3: Interacciones entre EPCLUSA y otros medicamentos

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con EPCLUSA
	Activo	C _m áx	AU C	C _{mí} n	
MEDICAMENTOS REDUCTORES DE LA ACIDEZ					
					La solubilidad del velpatasvir disminuye a medida que aumenta el pH. Se prevé que los medicamentos que aumentan el pH gástrico disminuyan la concentración de velpatasvir.
Antiácidos					
P. ej.: hidróxido de aluminio o magnesio, carbonato de calcio (Aumentodel pH gástrico)	Interacción no estudiada. Previsto. ↔ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Se recomienda dejar un intervalo de separación de 4 horas entre la administración del antiácido y la de EPCLUSA.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con EPCLUSA
	Activo	C _m áx	AU C	C _{mí} n	
Antagonistas de los receptores de H ₂					
Famotidina (40 mg en dosis única)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg en dosis única) ^c	Sofosbuvir	↔	↔		Los antagonistas de los receptores H ₂ se pueden administrar simultáneamente o de forma escalonada con EPCLUSA a una dosis que no supere unos niveles posológicos similares a famotidina 40 mg dos veces al día.
Famotidina administrada simultáneamente con EPCLUSA ^d	Velpatasvir	↓ 0,8 0 (0,70; 0,91)	↓ 0,8 1 (0,71; 0,91)		
Cimetidina ^e Nizatidina ^e Ranitidina ^e					
(Aumento del pH gástrico)					
Famotidina (40 mg en dosis única)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg en dosis única) ^c	Sofosbuvir	↓ 0,7 7 (0,68; 0,87)	↓ 0,8 0 (0,73; 0,88)		
Famotidina administrada 12 horas antes de EPCLUSA ^d	Velpatasvir	↔	↔		
(Aumento del pH gástrico)					

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con EPCLUSA
	Activo	C _m áx	AU C	C _{mí} n	
Inhibidores de la bomba de protones					
Omeprazol (20 mg una vez al día)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg en dosis única en ayunas) ^c Omeprazol administrado simultáneamente con EPCLUSA ^d Lansoprazol ^e Rabeprazol ^e Pantoprazol ^e Esomeprazol ^e (Aumento del pH gástrico)	Sofosbuvir	↓ 0,6 6 (0, 55; 0,7 8)	↓ 0,7 1 (0, 60; 0,8 3)		No se recomienda la administración concomitante con inhibidores de la bomba de protones. Si se considera necesaria la administración concomitante, entonces EPCLUSA se debe administrar con alimentos y se debe tomar 4 horas antes del inhibidor de la bomba de protones a dosis máximas similares a omeprazol 20 mg.
	Velpatasvir	↓ 0,6 3 (0, 50; 0,7 8)	↓ 0,6 4 (0, 52; 0,7 9)		
Omeprazol (20 mg una vez al día)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg en dosis única con alimento) ^c Omeprazol administrado 4 horas después de EPCLUSA ^d (Aumento del pH gástrico)	Sofosbuvir	↓ 0,7 9 (0, 68; 0,9 2)	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,6 7 (0, 58; 0,7 8)	↓ 0,7 4 (0, 63; 0,8 6)		

Acta No. 15 de 2020 SEM

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



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con EPCLUSA
	Activo	C _m áx	AU C	C _{mí} n	
ANTIARRÍTMICOS					
Amiodarona	Interacción no estudiada. Se desconoce el efecto sobre las concentraciones de amiodarona, velpatasvir y sofosbuvir.				Utilizar solo si no hay otra alternativa disponible. Se recomienda una estrecha vigilancia si este medicamento se administra junto con EPCLUSA (ver las secciones 4.4 y 4.8).
Digoxina	Interacción estudiada solo con velpatasvir. Previsto: ↔ Sofosbuvir				La administración concomitante de EPCLUSA con digoxina puede aumentar la concentración de digoxina. Es preciso obrar con cautela y se recomienda monitorizar la concentración terapéutica de digoxina cuando se administre de forma concomitante con EPCLUSA.
Digoxina (0,25 mg en dosis única) ^f /velpatasvir (100 mg en dosis única) (Inhibición de la gp-P)	Efecto sobre la exposición al velpatasvir no estudiado. Previsto: ↔ Velpatasvir				
	Observa do: Digoxina	↑ 1,9 (1, 7; 2,1)	↑ 1,3 (1, 1; 1,6)		

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con EPCLUSA
	Activo	C _m áx	AU C	C _{mí} n	
ANTICOAGULANTES					
Dabigatrán etexilato (Inhibición de la gp-P)	Interacción no estudiada. Previsto: ↑ Dabigatrán ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir				Se recomienda monitorización clínica, en busca de signos de hemorragia y anemia, cuando se administre dabigatrán etexilato de forma concomitante con EPCLUSA. Una prueba de coagulación ayuda a identificar a los pacientes con mayor riesgo de hemorragia debido al aumento de la exposición al dabigatrán.
Antagonistas de la vitamina K	Interacción no estudiada.				Se recomienda un estrecho seguimiento de INR con todos los antagonistas de la vitamina K. Esto se debe a que la función hepática cambia durante el tratamiento con EPCLUSA.
ANTIEPILEPTICOS					
Fenitoína Fenobarbital (Inducción de la gp-P y los CYP)	Interacción no estudiada. Previsto: ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				EPCLUSA está contraindicado con fenobarbital y fenitoína (ver sección 4.3).

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con EPCLUSA
	Activo	C _m áx	AU C	C _{mí} n	
Carbamazepina (Inducción de la gp-P y de los CYP)	Interacción no estudiada. Prevista: ↓ Velpatasvir				EPCLUSA está contraindicado con carbamazepina (ver sección 4.3)
	Observa da: Sofosbu vir	↓ 0,5 2 (0,4 3; 0,6 2)	↓ 0,5 2 (0,4 6; 0,5 9)		
Oxcarbazepina (Inducción de la gp-P y los CYP)	Interacción no estudiada. Previsto: ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Se prevé que la administración concomitante de EPCLUSA con oxcarbazepina reduzca la concentración de sofosbuvir y velpatasvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de EPCLUSA. No se recomienda la administración concomitante (ver sección 4.4).

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con EPCLUSA
	Activo	C _m áx	AU C	C _{mí} n	
ANTIFÚNGICOS					
Ketoconazol	Interacción estudiada solo con velpatasvir. Previsto: ↔ Sofosbuvir				No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA ni de ketoconazol.
Ketoconazol (200 mg dos veces al día)/velpatasvir (100 mg en dosis única) ^d	Efecto sobre la exposición al ketoconazol no estudiado. Previsto: ↔ Ketoconazol				
(Inhibición de la gp-P y los CYP) Itraconazol ^e Voriconazol ^e Posaconazol ^e Isavuconazol ^e	Observa do: Velpatas vir	↑ 1,3 (1,0; 1,6)	↑ 1,7 (1,4; 2,2)		
ANTIMICOBACTERIANOS					
Rifampicina (600 mg una vez al día)/sofosbuvir (400 mg en dosis única) ^d	Efecto sobre la exposición a la rifampicina no estudiado. Previsto: ↔ Rifampicina				EPCLUSA está contraindicado con rifampicina (ver sección 4.3).

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción (Inducción de la gp-P y los CYP)	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %)a,b				Recomendación relativa a la administración concomitante con EPCLUSA
	Activo	C _m áx	AU C	C _{mí} n	
	Observa do: Sofosbu vir	↓ 0,2 3 (0, 19; 0,2 9)	↓ 0,2 8 (0, 24; 0,3 2)		
Rifampicina (600 mg una vez al día)/velpatasvir (100 mg en dosis única)	Efecto sobre la exposición a la rifampicina no estudiado. Previsto: ↔ Rifampicina				
(Inducción de la gp-P y los CYP)	Observa do: Velpatas vir	↓ 0,2 9 (0, 23; 0,3 7)	↓ 0,1 8 (0, 15; 0,2 2)		
Rifabutina	Interacción no estudiada. Prevista: ↓ Velpatasvir				EPCLUSA está contraindicado con rifabutina (ver sección 4.3)
(Inducción de la gp-P y de los CYP)	Observa da: Sofosbu vir	↓ 0,6 4 (0,5 3; 0,7 7)	↓ 0,7 6 (0,6 3; 0,9 1)		

Acta No. 15 de 2020 SEM

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



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con EPCLUSA
	Activo	C _m áx	AU C	C _{mí} n	
Rifapentina (Inducción de la gp-P y los CYP)	Interacción no estudiada. Previsto: ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Se prevé que la administración concomitante de EPCLUSA con rifapentina reduzca la concentración de sofosbuvir y velpatasvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de EPCLUSA. No se recomienda la administración concomitante (ver sección 4.4).
FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: TRANSCRIPTASA INVERSA					INHIBIDORES DE LA

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con EPCLUSA
	Activo	C _{máx}	AUC	C _{mn}	
Tenofovir disoproxil fumarato	EPCLUSA ha demostrado aumentar la exposición al tenofovir (inhibición de la gp-P). El aumento de la exposición al tenofovir (AUC y C_{máx}) fue alrededor del 40-80 % durante el tratamiento concomitante con EPCLUSA y tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina como parte de diversas pautas terapéuticas contra el VIH. Los pacientes que reciben tenofovir disoproxil fumarato y EPCLUSA de forma concomitante se deben vigilar en cuanto a reacciones adversas relacionadas con el tenofovir disoproxil fumarato. Consultar la Información para Prescribir de los productos que contienen tenofovir disoproxil fumarato para obtener recomendaciones acerca de la monitorización renal (ver sección 4.4).				
Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (600/200/300 mg una vez al día)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) ^{c, d}	Efavirenz	↔	↔	↔	Se prevé que la administración concomitante de EPCLUSA con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato reduzca la concentración de velpatasvir. No se recomienda la administración concomitante de EPCLUSA con pautas que contengan efavirenz (ver sección 4.4).
	Sofosbuvir	↑ 1,4 (1, 1, 1,7)	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,5 3 (0, 43; 0,6 4)	↓ 0,4 7 (0, 39; 0,5 7)	↓ 0,4 3 (0, 36; 0,5 2)	

Acta No. 15 de 2020 SEM

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(1) 2948700

www.invima.gov.co





Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con EPCLUSA
	Activo	C _{máx}	AUC	C _{min}	
Emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxil fumarato (200/25/300 mg una vez al día)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) ^{c, d}	Rilpivirina	↔	↔	↔	No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA ni de emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxil fumarato.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA PROTEASA DEL VIH					
Atazanavir potenciado con ritonavir (300/100 mg una vez al día) + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (200/300 mg una vez al día)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) ^{c, d}	Atazanavir	↔	↔	↑ 1,4 (1, 2; 1,6)	No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA ni de atazanavir (potenciado con ritonavir) o emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato.
	Ritonavir	↔		↑ 1,3 (1, 5; 1,4)	
	Sofosbuvir	↔	↔		

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con EPCLUSA
	Activo	C _{máx}	AUC	C _{mn}	
	Velpatasvir	↑ 1,6 (1,4; 1,7)	↑ 2,4 (2,2; 2,6)	↑ 4,0 (3,6; 4,5)	
Darunavir potenciado con ritonavir (800 mg/100 mg una vez al día) + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (200/300 mg una vez al día)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) ^{c, d}	Darunavir	↔	↔	↔	No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA ni de darunavir (potenciado con ritonavir) o emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato.
	Ritonavir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0,6 2 (0,54; 0,71)	↓ 0,7 2 (0,66; 0,80)		
	Velpatasvir	↓ 0,7 6 (0,65; 0,89)	↔	↔	
	Lopinavir	↔	↔	↔	No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA ni de lopinavir (potenciado con ritonavir) o emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato.
	Ritonavir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0,5 9 (0,49; 0,71)	↓ 0,7 (0,6; 0,8)		

Acta No. 15 de 2020 SEM

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(1) 2948700

www.invima.gov.co





Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %)a,b				Recomendación relativa a la administración concomitante con EPCLUSA
	Activo	C _{máx}	AUC	C _{min}	
	Lopinavir potenciado con ritonavir (4 x 200 mg/ 50 mg una vez al día) + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (200/300 mg una vez al día)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día)c, d	Velpatasvir	↓ 0,70 (0,59; 0,83)	↔	
FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA INTEGRASA					
Raltegravir (400 mg dos veces al día)g + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (200/300 mg una vez al día)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día)c, d	Raltegravir	↔	↔	↓ 0,79 (0,42; 1,5)	No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA ni de raltegravir o emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
Elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida fumarato (150/150/200 mg/ 10 mg una vez al día)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día)c, d	Elvitegravir	↔	↔	↔	
	Cobicistat	↔	↔	↑ 2,0 (1,7; 2,5)	

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por terapéutica/posible mecanismo interacción	área de	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) ^{a,b}			Recomendación relativa a la administración concomitante con EPCLUSA
		Activo	C _m áx	AU C	
		Tenofovir alafenamida	↔	↔	No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA ni de elvitegravir/cobicistat/em tricitabina/tenofovir alafenamida fumarato.
		Sofosbuvir	↔	↑ 1,4 (1, 2; 1,5)	
		Velpatasvir	↑ 1,3 (1, 2; 1,5)	↑ 1,5 (1, 4; 1,7)	
Elvitegravir/cobicistat/em tricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (150/150/200 mg/ 300 mg una vez al día)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) ^{c, d}		Elvitegravir	↔	↔	No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA ni de elvitegravir/cobicistat/em tricitabina/tenofovir disoproxil fumarato.
		Cobicistat	↔	↔	
		Sofosbuvir	↔	↔	

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área de terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con EPCLUSA
	Activo	C _{máx}	AUC	C _{min}	
	Velpatasvir	↔	↔	↑ 1,4 (1, 2; 1,5)	
Dolutegravir (50 mg una vez al día)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día)	Dolutegravir	↔	↔	↔	No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA ni de dolutegravir.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
SUPLEMENTOS A BASE DE PLANTAS					
Hierba de San Juan (Inducción de la gp-P y los CYP)	Interacción no estudiada. Previsto: ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				EPCLUSA está contraindicado con hierba de San Juan (ver sección 4.3).

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con EPCLUSA
	Activo	C _m áx	AU C	C _{mí} n	
INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA					
Atorvastatina (40 mg en una sola dosis) + sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg una vez al día) ^d	Observa da: Atorvast atina	↑ 1,7 (1,5 ; 1,9)	↑ 1,5 (1,5 ; 1,6)		No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA ni de atorvastatina.
Rosuvastatina	Interacción estudiada solo con velpatasvir. Previsto: ↔ Sofosbuvir				La administración concomitante de EPCLUSA con rosuvastatina aumenta la concentración de rosuvastatina, lo que se asocia con un incremento del riesgo de miopatía, incluida rabdomiólisis. La rosuvastatina se puede administrar con EPCLUSA a una dosis que no supere los 10 mg.
Rosuvastatina (10 mg en dosis única)/velpatasvir (100 mg una vez al día) ^d	Observa do: Rosuvast atina	↑ 2,6 (2, 3; 2,9)	↑ 2,7 (2, 5; 2,9)		
(Inhibición de la PTAO1B y de la PRCM)	Efecto sobre la exposición al velpatasvir no estudiado. Previsto: ↔ Velpatasvir				

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con EPCLUSA
	Activo	C _{máx}	AUC	C _{mn}	
Pravastatina	Interacción estudiada solo con velpatasvir. Previsto: ↔ Sofosbuvir				No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA ni de pravastatina.
Pravastatina (40 mg en dosis única)/velpatasvir (100 mg una vez al día) ^d (Inhibición de la PTA01B)	Observado: Pravastatina	↑ 1,3 (1,1; 1,5)	↑ 1,4 (1,2; 1,5)		
	Efecto sobre la exposición al velpatasvir no estudiado. Previsto: ↔ Velpatasvir				
Otras estatinas	Previsto: ↑ Estatinas				No se pueden excluir las interacciones con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Cuando se administran de forma concomitante con EPCLUSA, se debe llevar a cabo una vigilancia cuidadosa de las reacciones adversas a las estatinas y contemplar la administración de una dosis reducida de estatinas si es necesario.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con EPCLUSA
	Activo	C _{máx}	AUC	C _{mn}	
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS					
Metadona (Tratamiento de mantenimiento con metadona [30 a 130 mg diarios])/sofosbuvir (400 mg una vez al día) ^d	R-metadona	↔	↔	↔	No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA ni de metadona.
	S-metadona	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,3 (1,0; 1,7)		
Metadona	Interacción estudiada solo con sofosbuvir. Previsto: ↔ Velpatasvir				
INMUNODEPRESORES					
Ciclosporina (600 mg en dosis única)/sofosbuvir (400 mg en dosis única) ^f	Ciclosporina	↔	↔		
	Sofosbuvir	↑ 2,5 (1,9; 3,5)	↑ 4,5 (3,3; 6,3)		

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con EPCLUSA
	Activo	C _m áx	AU C	C _{mí} n	
Ciclosporina (600 mg en dosis única) ^{f/} velpatasvir (100 mg en dosis única) ^d	Ciclosporina	↔	↓ 0,88 (0,78; 1,0)		No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA ni de ciclosporina al inicio de la administración concomitante. Posteriormente, es posible que se necesite una vigilancia estrecha y un posible ajuste de la dosis de ciclosporina.
	Velpatasvir	↑ 1,6 (1,2; 2,0)	↑ 2,0 (1,5; 2,7)		
Tacrolimús (5 mg en dosis única) ^{f/} sofosbuvir (400 mg en dosis única) ^d	Tacrolimús	↓ 0,73 (0,59; 0,90)	↑ 1,1 (0,84; 1,4)		No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA ni de tacrolimús al inicio de la administración concomitante. Posteriormente, es posible que se necesite una vigilancia estrecha y un posible ajuste de la dosis de tacrolimús.
	Sofosbuvir	↓ 0,97 (0,65; 1,4)	↑ 1,1 (0,81; 1,6)		

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con EPCLUSA
	Activo	C _{máx}	AUC	C _{mín}	
Tacrolímús	Efecto sobre la exposición al velpatasvir no estudiado. Previsto: ↔ Velpatasvir				
ANTICONCEPTIVOS ORALES					
Norgestimato/etinilestradiol (norgestimato 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/etinilestradiol 0,025 mg)/sofosbuvir (400 mg una vez al día) ^d	Norelgestromina	↔	↔	↔	No es necesario ajustar la dosis de los anticonceptivos orales.
	Norgestrel	↔	↑ 1,2 (0,98; 1,5)	↑ 1,2 (1,0; 1,5)	
	Etinilestradiol	↔	↔	↔	
Norgestimato/etinilestradiol (norgestimato 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/etinilestradiol 0,025 mg)/velpatasvir (100 mg una vez al día) ^d	Norelgestromina	↔	↔	↔	
	Norgestrel	↔	↔	↔	
	Etinilestradiol	↑ 1,4 (1,2; 1,7)	↔	↓ 0,83 (0,65; 1,1)	

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

3.1.9.25. FLAGYL OVULOS NISTATINA®

Expediente : 19924454
Radicado : 20191143140
Fecha : 26/07/2019
Interesado : sanofi-aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada óvulo vaginal contiene metronidazol 0.5g, Nistatina USP 100.000UI

Forma farmacéutica: Óvulos

Indicaciones:

Tratamiento tópico de las infecciones vaginales mixtas producidas por Candida y Tricomona.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a sus componentes. Primer trimestre de embarazo

Precauciones

La administración prolongada de flagyl® debe ser evaluada cuidadosamente (véase carcinogénesis - mutagénesis). Si hay evidencia de infestación tricomonial en el compañero sexual, él debe ser tratado concomitantemente con flagyl® oral para evitar la reinfestación. No existe sospecha de carcinogenicidad en el hombre, aunque el metronidazol ha presentado efectos carcinogénicos en ciertas especies de ratones, pero no en ratas ni en el hámster. El uso simultáneo de flagyl® nistatina óvulos con condones o diafragmas, puede incrementar el riesgo de ruptura del látex.

Embarazo y lactancia

Embarazo:

Como el metronidazol cruza la barrera placentaria y sus efectos en la organogénesis fetal humana no se conocen, su uso en el embarazo debe ser cuidadosamente evaluado.

Lactancia:

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





Debe tenerse en cuenta el hecho que el metronidazol se excreta en la leche materna, por lo que la exposición innecesaria al medicamento debe ser evitada.

Efectos sobre la habilidad para conducir y usar maquinaria:

Los pacientes deben ser advertidos acerca de la posibilidad de confusión, vértigo, alucinaciones y convulsiones, trastornos oculares, y que no deben manejar u operar maquinaria si se presentan estos síntomas.

Nuevas 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).

La administración prolongada de flagyl® debe ser evaluada cuidadosamente (véase carcinogénesis - mutagénesis). 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. El uso de flagyl® óvulos con condones o diafragmas puede incrementar el riesgo de ruptura del látex.

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.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

Relacionado con nistatina

Ocasionalmente, se han reportado irritaciones o sensibilizaciones locales después de la aplicación local. Si esto ocurre, se recomienda detener el tratamiento.

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 interacciones
- Información para prescribir versión
IP_FlagylNist_Ov_500_CCSI_v2+CCDSv13_CO

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de interacciones**
- Información para prescribir versión
IP_FlagylNist_Ov_500_CCSI_v2+CCDSv13_CO

Nueva posología

Vaginitis mixta

Mujer: Se puede iniciar tratamiento local con un ovulo vaginal por día en asociación a tratamiento por vía oral de 500 mg, 2 veces por día durante 10 días. Es importante el tratamiento de la pareja sexual ya sea que presente o no signos de infección por trichomona o tiene un cultivo negativo para trichomonas vaginalis.

Nuevas contraindicaciones:

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad a Flagyl Óvulos Nistatina (metronidazol y nistatina), los imidazoles ó a los componentes del producto.

Nuevas precauciones y advertencias:

ADVERTENCIAS

El tratamiento combinado con metronidazol oral debe evitarse en caso de antecedentes de discrasia sanguínea, hipotiroidismo o hipoadrenalismo, a menos que – en la opinión del médico –los beneficios contrarresten los riesgos para la paciente.

Relacionado con Metronidazol

- **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).**

La administración prolongada de FLAGYL® Óvulos Nistatina 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® Óvulos Nistatina 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. El uso de FLAGYL® Óvulos Nistatina con condones o diafragmas puede incrementar el riesgo de ruptura del látex.

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

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 o 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 (como dolor abdominal sostenido de nueva aparición, anorexia, náusea, vómito, fiebre, malestar general, fatiga, ictericia, orina oscura o picazón) 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 exantemática generalizada aguda (PEGA) con metronidazol. Si hay síntomas o signos de SSJ, NET o PEGA presentes, el tratamiento con FLAGYL® Óvulos Nistatina óvulos debe suspenderse inmediatamente.

Relacionado con Nistatina

Ocasionalmente, se han reportado irritaciones o sensibilizaciones locales después de la aplicación local. Si esto ocurre, se recomienda detener el tratamiento.

PRECAUCIONES:

La administración prolongada de FLAGYL® Óvulos NISTATINA debe ser evaluada cuidadosamente (véase carcinogénesis – mutagénesis). Si hay evidencia de infestación tricomonial en el compañero sexual, él debe ser tratado concomitantemente con FLAGYL® oral para evitar la reinfestación. No existe sospecha de carcinogenicidad en el hombre, aunque el metronidazol ha presentado efectos carcinogénicos en ciertas especies de ratones, pero no en ratas ni en el hámster. El uso simultáneo de FLAGYL® Óvulos NISTATINA con condones o diafragmas, puede incrementar el riesgo de ruptura del látex.

Relacionado con el Metronidazol:

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 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® Óvulos NISTATINA 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.

EMBARAZO

Relacionado con Metronidazol:

Como el metronidazol cruza la barrera placentaria y sus efectos en la organogénesis fetal humana no se conocen, su uso en el embarazo debe ser cuidadosamente evaluado.

Relacionado con Nistatina:

La nistatina no se absorbe desde el sitio de administración, por lo que se puede utilizar durante el embarazo.

La administración intravaginal de FLAGYL® Óvulos Nistatina en el primer trimestre del embarazo no es recomendada.

LACTANCIA:

Relacionado con Metronidazol:

Debe tenerse en cuenta el hecho que el metronidazol se excreta en la leche materna, por lo que la exposición innecesaria al medicamento debe ser evitada.

Relacionado con Nistatina:

La nistatina no se absorbe desde el lugar de administración, por lo que puede utilizarse durante la lactancia.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



EFFECTOS SOBRE LA HABILIDAD PARA CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA:

Los pacientes deben ser advertidos acerca de la posibilidad de confusión, vértigo, alucinaciones y convulsiones, trastornos oculares (ver REACCIONES ADVERSAS), y que no deben manejar u operar maquinaria si se presentan estos síntomas.

Nuevas interacciones

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 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.

Busulfano: Los niveles plasmáticos de busulfano pueden ser incrementados por metronidazol, lo cual puede llevar a intoxicación severa por busulfano.

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 coadministración, el tiempo de protrombina debe ser monitoreado en forma frecuente y la terapia anticoagulante ajustada durante el tratamiento con metronidazol.

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.

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.

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.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fenitoína o Fenobarbital: Incrementa la eliminación de metronidazol, resultando en niveles plasmáticos reducidos.

Nuevas reacciones adversas

La calificación de frecuencia CIOMS es utilizada cuando aplica:

Muy común = 10 %; común = 1 y <10 %; poco común = 0.1 y <1 %; Raro = 0.01 y <0.1 %; muy raro <0.01 %, desconocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema reproductor:

- Sensación de ardor vaginal

Relacionado con Metronidazol

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

- Se han reportado casos de agranulocitosis, neutropenia y trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmune:

- Angioedema, shock anafiláctico

Trastornos psiquiátricos:

**- Trastornos psicóticos incluyendo confusión y alucinaciones
- Animo depresivo**

Trastornos del sistema nervioso:

**- Neuropatía periférica sensitiva
- Cefalea, convulsiones, vértigo.**

- Reportes de encefalopatía (ej. confusión) y síndromes cerebelosos subagudos (ej. ataxia, disartria, marcha débil, nistagmus y tremor) los cuales pueden resolverse descontinuada la medicación.

- Meningitis aséptica

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**

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 hepatobiliares:

- Aumento de las enzimas 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 exantemática generalizada aguda
- Erupción fija por medicamento
- Síndrome de Stevens-Johnson
- Necrólisis epidérmica tóxica

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:

- Fiebre

Relacionados con Nistatina

Desordenes del sistema inmune:

En ocasiones se han notificado irritaciones o sensibilizaciones locales después de la aplicación local.

Puede presentarse hipersensibilidad

Muy Raro: se pueden presentar reacciones cutáneas, particularmente el síndrome de Steven Johnson.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



SOBREDOSIS:

Dosis orales únicas de metronidazol superiores a 12g han sido reportadas en intentos suicidas y sobredosis accidental. Los síntomas se limitaron a vómito, ataxia y desorientación.

No hay un antídoto específico para la sobredosis de metronidazol. En caso de sospecharse sobredosis masiva, un tratamiento sintomático y de soporte debe instaurarse.

CARCINOGENESIS – MUTAGÉNESIS:

El metronidazol ha demostrado ser carcinogénico en el ratón y la rata. Sin embargo, estudios similares en el hámster han dado resultados negativos y estudios epidemiológicos en humanos no han mostrado evidencia de un riesgo carcinogénico incrementado. Por lo tanto, el uso de metronidazol por tiempos prolongados debe ser evaluado cuidadosamente.

El metronidazol ha mostrado efecto mutagénico en bacterias in vitro. En estudios realizados en células de mamífero in Vitro, así como también en roedores y humanos in vivo, mostraron evidencia inadecuada del efecto mutagénico del metronidazol. Algunos estudios demostraron efectos mutagénicos y otros no. Por lo tanto, el uso de Metronidazol por tiempo prolongado debe ser cuidadosamente evaluado.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar las contraindicaciones, precauciones y advertencia, interacciones, reacciones adversas, posología y el IPP versión Información para prescribir IP_FlagylNist_Ov_500_CCSI_v2+CCDSv13_CO, para el producto de la referencia

3.1.9.26. BETAMETASONA 0.04%+ CLOTRIMAZOL 1.0% + NEOMICINA 0.5% CREMA

Expediente : 19932135
Radicado : 20191099399 / 20191212848
Fecha : 13/12/2019
Interesado : Genfar S.A.

Composición:

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Cada 100 g de crema contiene 0.04 g de Betametasona dipropionato + 1 g de Clotrimazol + 0.5 g de Neomicina Sulfato

Indicaciones Terapéuticas

Dermatitis causadas por germen sensibles al clotrimazol y a la neomicina.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a alguno de sus componentes. Afecciones tuberculosas o virales de la piel.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019009067, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de interacciones
- Información para prescribir versión IP_Betametasona+Clo+Neo_C_GLU_v4.1_Rev.25Oct19_CO
- Inserto INS_Betametasona+Clo+Neo_C_GLU_ 4.1_Rev.25Oct19_CAC

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de interacciones**

Nueva dosificación

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico.

Recurrir al médico si los síntomas persisten o empeoran.

Este producto es para administración tópica.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





Limpiar y secar las zonas afectadas y sus alrededores antes de su aplicación. Se debe aplicar una capa fina de crema sobre el área afectada y masajear suavemente hasta que desaparezca.

Aplicar dos veces al día, según criterio médico de acuerdo a las características del paciente, especialmente en la mañana y en la noche; mientras coexista el proceso inflamatorio con la infección, máximo una semana, una vez resuelta la inflamación continuar con el antiinfeccioso específico por el tiempo que el médico considere necesario. Si los síntomas persisten o se incrementan suspender el tratamiento e informar al médico tratante.

No se deben utilizar cantidades mayores a 45 g por semana de Betametasona + Clotrimazol + Neomicina crema. No debe utilizarse este medicamento durante más tiempo que el período de tiempo prescrito.”

Nuevas precauciones o advertencias

Debe suspender el tratamiento si aparecen reacciones indicativas de hipersensibilidad o irritación.

No se aplique en los ojos. Sólo para uso externo. No utilizar dentro ni alrededor de los ojos. No se han reportado hasta la fecha efectos de carcinogénesis, mutagénesis o teratogénesis con la aplicación local de betametasona, clotrimazol y/o neomicina. Así mismo, no se conocen alteraciones de la fertilidad con esta forma de administración

La toxicidad local y sistémica es común especialmente después del uso prolongado en áreas extensas de piel dañada y en las flexiones. Si se usa en la cara, el tratamiento debe limitarse a 5 días. Pueden presentarse alteraciones visuales con el uso de corticosteroides administrados por vía sistémica y tópica. Si un paciente manifiesta síntomas como visión borrosa o alguna otra alteración visual, debe considerarse su remisión al oftalmólogo para la evaluación de posibles causas. Estas pueden incluir cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CSCR).

Se han reportado crisis de feocromocitoma, las cuales pueden ser fatales, tras la administración de corticosteroides. Deben administrarse corticosteroides a pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de feocromocitoma después de una evaluación apropiada del balance riesgo-beneficio.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Población pediátrica Se aconseja no utilizar pañales desechables o calzoncitos de plástico durante el tratamiento, ya que pueden actuar como cubiertas oclusivas. Puede producir reacciones de rebote, (al suspender la medicación brusca y prematuramente pueden presentar la mismas afecciones que indicaron su uso.

Tras la administración sistémica de glucocorticosteroides en recién nacidos prematuros, se ha notificado miocardiopatía hipertrófica. Se deben realizar ecocardiogramas para controlar la estructura y la función del miocardio en los niños que reciben glucocorticosteroides por vía sistémica.

Advertencias sobre excipientes: Este medicamento contiene Alcohol cetosteárilico y Butilhidroxianisol. Pueden provocar reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto o irritación de los ojos y membrana mucosa).

Este medicamento contiene Propilenglicol. Si la administración es tópica, puede producir irritación en la piel.

Este medicamento contiene Metilparabeno y Propilparabeno. Puede producir reacciones alérgicas y excepcionalmente broncoespasmo.

Este medicamento puede producir reacciones locales en la piel como dermatitis por contacto o irritación de los ojos y membrana mucosa.

Embarazo Durante el embarazo, particularmente en el primer trimestre, así como durante la lactancia, esta crema, al igual que todos los productos que contiene corticosteroides, debe usarse sólo cuando la indicación ha sido bien establecida, por periodos cortos y no en superficies amplias. **Lactancia** Durante el periodo de lactancia, no se debe utilizar concomitantemente con una cubierta oclusiva en pacientes con eczema atópico.

Nuevas interacciones

Sirolimus y Tacrolimus: el clotrimazol (tópico) puede aumentar la concentración sérica de cualquiera de estos medicamentos. Se recomienda monitorear la terapia.

Nuevas reacciones adversas

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas informadas para Betametasona/Clotrimazol incluyen: ardor y escozor, erupción maculopapular, edema, parestesia e infección secundaria.

Las reacciones informadas para Clotrimazol incluyen eritema, escozor, ampollas, descamación, edema, prurito, urticaria e irritación general de la piel. Las reacciones al dipropionato de Betametasona incluyen: Ardor, picazón, irritación, sequedad, foliculitis, hipertrichosis, erupciones acneiformes, hiperpigmentación, hipopigmentación, dermatitis perioral, dermatitis alérgica de contacto, maceración de la piel, infección secundaria, atrofia de la piel, estrías miliaria, fragilidad capilar (equimosis) y sensibilización. El tratamiento prolongado e intensivo con corticosteroides altamente activos puede causar varias reacciones adversas, particularmente cuando se usan apósitos oclusivos o cuando se ven afectados los pliegues de la piel.

En niños que reciben corticosteroides tópicos, se ha informado supresión del eje hipotalámico- hipofisario-suprarrenal, síndrome de Cushing e hipertensión intracraneal.

En raras ocasiones, el tratamiento de la psoriasis con corticosteroides (o su abstinencia) ha provocado la forma pustular de la enfermedad.

Las preparaciones para la piel de Betametasona/Neomicina generalmente son bien toleradas, pero si aparecen signos de hipersensibilidad, la administración debe suspenderse de inmediato.

Puede ocurrir la exacerbación de los síntomas.

Trastornos endocrinos Frecuencia no conocida: feocromocitoma

Trastornos oculares Frecuencia no conocida: Visión borrosa, corioretinopatía

Trastornos cardiacos Miocardiopatía hipertrófica en infantes pretermino.

Adicionalmente, el inserto y la información para prescribir deben ajustarse a la posología del presente concepto.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.9.27. DIFFERIN 0.3% GEL

Expediente : 19995797
Radicado : 20191141284
Fecha : 25/07/2019
Interesado : Galderma de Colombia S.A

Composición: Cada 100 g de gel contiene 0.3 g de Adapaleno

Forma farmacéutica: Gel tópico

Indicaciones:
Tratamiento cutaneo del acne vulgaris

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los componentes del producto. Embarazo, lactancia, menores de 12 años.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 0211000
- Información para prescribir versión 0211000

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de interacciones**

Nueva Dosificación

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El gel tópico DIFFERIN 0.3% debe aplicarse en las áreas afectadas de la cara, pecho y espalda una vez al día antes de dormir y después de lavarse. Se debe aplicar una pequeña cantidad para proporcionar una película delgada evitando los ojos, labios y membranas mucosas. Este medicamento no se debe aplicar en cortes, abrasiones, piel con eczemas o quemadura de sol.

Discontinuar el tratamiento si se experimenta una respuesta inflamatoria local severa. Reinstalar la terapia cuando haya mejorado la reacción, aplicando la preparación inicialmente con menor frecuencia. Se puede recomenzar las aplicaciones si se considera que el paciente puede tolerar el tratamiento.

Se espera que la mejoría clínica se claramente evidente o después de cuatro a ocho semanas de tratamiento, con una mayor mejoría esperada con el uso continuo.

La seguridad cutánea del gel tópico DIFFERIN 0,3% se ha demostrado sobre un período de tratamiento de 12 meses.

Nuevas Advertencias y Precauciones

Generales

Para uso externo solamente. Evitar el contacto con los ojos, labios, ángulos de la nariz, membranas mucosas y heridas abiertas. Ciertos signos y síntomas cutáneos tales como eritema, sequedad, descamación, ardor o prurito están asociados con la aplicación tópica de retinoides y también pueden esperarse con el uso del gel tópico DIFFERIN 0.3%. Estos efectos relacionados con el tratamiento ocurren generalmente durante las primeras dos o cuatro semanas de terapia y se resuelven por lo general a medida que la piel se ajusta con el uso continuo.

Dependiendo del grado de los efectos colaterales, se puede instruir a los pacientes para que se use la medicación con menor frecuencia o la discontinúen en forma transitoria hasta que los síntomas mejoren.

Se debe advertir a los pacientes que usen cosméticos no comedogénicos. Los cosméticos con color tales como rubores y polvos compactos son aceptables, sin embargo, los cosméticos de maquillaje deben ser a base de agua solamente. Se deben remover los cosméticos mediante una limpieza profunda antes de tratar el área. Al igual que con cualquier retinoide, la exposición a la luz excesiva, incluyendo las lámparas solares, se debe evitar mientras se emplea la preparación, o se

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



recomienda usar una pantalla solar adecuadamente efectiva y vestimenta protectora sobre las áreas tratadas cuando no se pueda evitar la exposición. Climas extremos, tales como viento o el frío, también pueden ser irritantes para los pacientes tratados con adapaleno. Al igual que con otros retinoides, se debe evitar el uso de “cera” como método de depilación en la piel tratada con adapaleno.

Embarazo:

Los retinoides administrados por vía oral se han asociado con anomalías congénitas. Cuando se usasn de acuerdo con la información de prescripción, generalmente se asume que los retinoides administrados por vía tópica producen una exposición sistémica baja debido a la absorción dérmica mínima.

Sin embargo, podría haber factores individuales (por ejemplo, barrera cutánea dañada, uso excesivo) que contribuyan a una mayor exposición sistémica.

Mujeres embarazadas:

Se recomienda que el adapaleno tópico no sea usado por mujeres embarazadas. El adapaleno tópico sólo debe ser usado por mujeres con potencial fértil despues de asesoramiento anticonceptivo. Existen informes de casos poco frecuentes de defectos de nacimiento entre los bebés nacidos de mujeres expuestas a retinoides tópicos durante el embarazo. Sin embargo, no existen estudios prospectivos bien controlados sobre el uso de retinoides tópicos, incluyendo adapaleno, en mujeres embarazadas. Un estudio retrospectivo de madres expuestas a tretinoína tópica durante el primer trimestre de embarazo no halló un aumento en la incidencia de los defectos de nacimiento.

Lactancia:

Se desconoce si esta droga se excreta en la leche humana. Los estudios farmacológicos realizados en animales indican que el adapaleno se excreta en la leche en niveles menores que los niveles plasmáticos. Debido a que muchas drogas se excretan en la leche humana, se debe tener precaución cuando se administre DIFFERIN 0.3% gel tópico a una madre en período de lactancia.

El excipiente propilenglico (E1520) puede causar irritación de la piel y el parahidroxibenzoato de metilo (E218) puede causar reacciones alérgicas que pueden retrasarse.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas Interacciones:

Como DIFFERIN 0.3% puede causar irritación localizada, es posible que el uso de limpiadores abrasivos, agentes secantes fuertes o productos irritantes, al mismo tiempo, pueda producir un aumento de la irritación. Se debe tener particular cuidado cuando se use preparaciones que contengan azufre, resorcinol o ácido salicílico con el gel tópico DIFFERIN 0.3%. Si se han empleado estas preparaciones, debe esperar para comenzar la terapia con DIFFERIN hasta que los efectos de dichas preparaciones hayan disminuido. En base al asesoramiento de su médico, se pueden emplear otros tratamientos tópicos anti-acné (por ejemplo, solución tópica de eritromicina, solución tópica de fosfato de clindamicina al 1% o productos en peróxido de benzoilo en concentraciones de hasta el 10%) por la mañana cuando se use el gel tópico DIFFERIN 0.3% por la noche.

Interacciones Medicamentos-Productos Fitoterapéuticos

No se han establecidos interacciones con productos herbáceos

Adicionalmente, una vez realizada la evaluación del inserto e IPP versión 0211000, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

- Ajustar las indicaciones explícitamente a lo aprobado en el registro sanitario.
- Ajustar el ítem de contraindicaciones a lo aprobado en el registro sanitario y al concepto emitido en Acta No. 27 de 2016 numeral 3.1.9.6:
Nuevas contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Ajustar el ítem de reacciones adversas en el sentido de incluir la siguiente información aprobada en la agencia de referencia Health Canadá:
Reacciones adversas a medicamentos posteriores a la comercialización
Piel y apéndices: dermatitis alérgica (dermatitis alérgica de contacto), dolor de piel, hinchazón de la piel.

Trastornos oculares: irritación de los párpados, eritema de los párpados, prurito de los párpados, hinchazón de los párpados.

Los siguientes eventos adversos graves, inesperados, aislados (un informe cada uno) han sido designados como probablemente / posiblemente relacionados con el tratamiento con una formulación tópica de adapaleno: papiledema, hepatitis / colestasia, convulsiones, trastornos fetales.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

3.1.9.28. SPIRON® 1 mg/ml SOLUCIÓN ORAL

Expediente : 20037773
Radicado : 20181132946 / 20191095956 / 20191222817
Fecha : 13/11/2019
Interesado : Grünenthal

Composición: Cada mL contiene 1 mg de Risperidona

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones:

Alternativo en los tratamientos de esquizofrenia aguda y crónica. Monoterapia en desorden bipolar. Tratamiento de los desórdenes de la conducta en niños, adolescentes y adultos con retardo mental. Coadyuvante a corto y mediano plazo en el manejo de la enfermedad de autismo, se desconoce su eficacia a largo plazo y por lo tanto no se acepta su uso si no existe evidencia clínica de su eficacia en tratamientos a largo plazo.

Contraindicaciones:

Risperidona está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. 2

Advertencias y precauciones:

El consumo de estos medicamentos puede exacerbar una diabetes preexistente o de producir trastornos metabólicos como hiperglucemia o hiperglicemia. Su médico debe comprobar los signos de una elevación de azúcar en sangre.

En pacientes con diabetes mellitus preexistente, se debe monitorizar regularmente el azúcar en sangre. Aunque no son muchos los casos reportados de impotencia sexual, de llegar a presentar algún síntoma, infórmelo a su médico tratante. Su venta debe ser bajo fórmula médica y debe usarse bajo estricta vigilancia médica. Existe un aumento del riesgo de mortalidad en pacientes de la tercera edad con psicosis relacionada a demencia.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





En pacientes de edad avanzada con demencia, hay un aumento en el riesgo de tener un infarto cerebral. No debe tomar risperidona si tiene demencia provocada por un infarto cerebral.

Durante el tratamiento con risperidona debe ver a su médico con frecuencia. Si usted o su cuidador observan un cambio súbito de su estado mental o la aparición repentina de debilidad o entumecimiento de la cara, los brazos o las piernas, sobre todo si es un lado, o habla confusa, aunque sea por poco tiempo, busque tratamiento médico inmediatamente. Puede ser signo de un infarto cerebral.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar risperidona si:

- Tiene algún problema de corazón. los ejemplos incluyen las alteraciones del ritmo cardíaco, o si es propenso a tener la tensión arterial baja o si utiliza medicamentos para la presión arterial. Risperidona puede reducir la presión arterial. Puede que necesite que le ajusten la dosis.
- Sabe de algún factor que le pueda hacer propenso a tener un infarto cerebral, tales como la tensión alta, enfermedades cardiovasculares o problemas en los vasos sanguíneos del cerebro.
- Ha presentado alguna vez movimientos involuntarios de la lengua, boca y cara. ha presentado alguna vez síntomas que incluyen fiebre, rigidez muscular, sudoración o una disminución del nivel de consciencia (también conocido como síndrome neuroléptico maligno). tiene enfermedad de parkinson o demencia.
- Si ha tenido en el pasado niveles bajos de células blancas de la sangre (que puede o no haber sido causado por otros medicamentos).
- Es diabético. tiene epilepsia. es varón y en alguna ocasión ha tenido una erección prolongada o dolorosa. tiene problemas para controlar su temperatura corporal o siente un calor excesivo.
- Tiene problemas de riñón. tiene problemas de hígado. tiene un nivel anormalmente alto en su sangre de la hormona prolactina o si tiene un tumor, que posiblemente sea dependiente de la prolactina. usted o alguien de su familia tiene antecedentes de problemas de coágulos en la sangre dado que los antipsicóticos se han asociado con la formación de coágulos en la sangre.
- Si tiene dudas sobre si lo leído anteriormente le afecta, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar risperidona. debido a que en muy raras ocasiones se ha observado en pacientes tratados con risperidona un número peligrosamente bajo de un tipo de células blancas necesarias para combatir las infecciones en la sangre, su médico puede comprobar el número de células blancas. risperidona puede hacerle aumentar de peso. Un aumento significativo de peso puede afectar

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



desfavorablemente su salud, su médico realizará regularmente un seguimiento de su peso.

- Risperidona aumenta frecuentemente los niveles de una hormona llamada prolactina. esto puede causar efectos adversos como trastornos del periodo menstrual o problemas de fertilidad en mujeres o hinchazón de las mamas en hombres. si aparecen estos efectos adversos, se recomienda la evaluación de los niveles de prolactina en sangre. durante la intervención en el ojo por turbidez de las lentes (cataratas), la pupila (el círculo negro situado en medio del ojo), puede no aumentar de tamaño como se necesita. Además, el iris (la parte coloreada del ojo) se puede poner flácido durante la cirugía y esto puede causar daño en el ojo. Si usted está pensando en operarse de los ojos, asegúrese de informar a su oftalmólogo que está usando este medicamento.
- Niños y adolescentes se deben haber descartado otras causas del comportamiento agresivo antes de empezar el tratamiento para desórdenes de conducta.
- Si durante el tratamiento con risperidona sufre fatiga, cambiando las horas de administración, pueden mejorar sus dificultades para prestar atención. antes de iniciar el tratamiento, se puede medir su peso o el de su hijo y se puede seguir midiendo de forma regular durante el tratamiento. un estudio pequeño e inconcluso ha notificado un aumento en la altura de niños que tomaron risperidona, pero se desconoce si esto es un efecto del fármaco o es debido a otra razón. embarazo, lactancia y fertilidad si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento. su médico decidirá si puede tomarlo. se pueden producir los siguientes síntomas en bebés recién nacidos, de madres que han sido tratadas con risperidona en el último trimestre de embarazo (últimos tres meses de su embarazo): temblor, rigidez y/o debilidad muscular, somnolencia, agitación, problemas al respirar, y dificultad en la alimentación.
- Si su bebé desarrolla cualquiera de estos síntomas se debe poner en contacto con su médico. risperidona puede aumentar los niveles de una hormona llamada "prolactina" que puede afectar a la fertilidad. conducción y uso de máquinas se ha observado mareo, cansancio y problemas de visión durante el tratamiento con risperidona. no conduzca ni maneje herramientas o máquinas sin consultarlo antes con su médico. spiron 1 mg/ml solución oral contiene ácido benzoico (e 210). este medicamento contiene 1 mg de ácido benzoico en cada 1 ml de solución oral. el ácido benzoico puede aumentar el riesgo de ictericia (coloración amarillenta de la piel y los ojos) en los recién nacidos (hasta 4 semanas de edad).

Acta No. 15 de 2020 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

Solicitud: El interesado presenta a Sala Especializada de Medicamentos, recurso de reposición contra la Resolución No. 2019043072 del 30 de septiembre de 2019 en el sentido de:

- Revocar la resolución N° 2019043072 del 30 de septiembre de 2019 por la cual se niega la solicitud de aprobación del Inserto versión 3.0 del producto Spiron.
- Otorgar la aprobación del inserto versión 3.1 del producto Spiron.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto versión 3.0 allegado mediante radicado 20191222817 ya que el mismo se ajusta a lo conceptuado en el Acta No. 20 de 2019, numeral 3.1.9.10.

3.1.9.29. SALOFALK 500 mg COMPRIMIDOS GASTRO-RESISTENTES

Expediente : 207357
Radicado : 20191033304 / 20191252595
Fecha : 18/12/2019
Interesado : Biotoscana Farma S.A

Composición: Cada comprimido gastro-resistente contiene 500 mg de mesalazina

Forma farmacéutica: comprimido gastro-resistente

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019012631, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Inserto para usuario, Versión 03. Junio 2018, basado en PALDE Octubre 2017.
- Información para prescribir, Versión 03 Junio 2018. Basado in SMPC Falk Octubre 2017
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de interacciones

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

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.

3.1.9.30. GABAPENTINA 300 MG CAPSULAS

Expediente : 19996192
Radicado : 20181195003 / 20191168033
Fecha : 29/08/2019
Interesado : Sandoz Private Limited

Principio activo y concentración: Cada cápsula dura contiene 300 mg de Gabapentina

Forma farmacéutica: Cápsulas

Indicaciones:

Anticonvulsivante, útil como alternativo y coadyuvante en el tratamiento de crisis parciales complejos y generalizados refractarias a otros anticonvulsivantes convencionales y adyuvante en el manejo del dolor neuropático.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la gabapentina o alguno de los componentes de la fórmula. No se administre durante el embarazo o cuando se sospecha su existencia, ni durante el período de la lactancia a menos que el médico lo indique. No administrar en menores de 12 años de edad. Con el consumo de este medicamento puede haber ideas de autolesión o suicidio. Producto de uso delicado. Adminístrese por prescripción y bajo vigilancia médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019006989, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Inserto versión 7.1.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones y advertencias**

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad a la gabapentina o alguno de los componentes de la fórmula. No se administre durante el embarazo o cuando se sospecha su existencia, ni durante el período de la lactancia a menos que el médico lo indique. No administrar en menores de 12 años de edad. Con el consumo de este medicamento puede haber ideas de autolesión o suicidio. Producto de uso delicado.

Adminístrese por prescripción y bajo vigilancia médica.

Nuevas advertencias y precauciones

Gabapentina puede producir depresión respiratoria severa, por lo que debe vigilarse la presencia de signos como dificultad para respirar, aumento de la frecuencia respiratoria, confusión o cansancio extremo durante el tratamiento.

El uso del medicamento conlleva al aumento del riesgo de autolesión, ideación suicida o suicidio

Tenga especial cuidado con GABAPENTINA:

Ideaciones y comportamientos de suicidio han sido reportadas en pacientes tratados con agentes antiepilépticos en varias indicaciones. Un meta-análisis de estudios controlados con placebo, randomizados, de drogas antiepilépticas, también ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de ideaciones y comportamientos de suicidio. El mecanismo de este riesgo no es conocido y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento del riesgo para gabapentina.

Por esta razón, los pacientes deben ser monitoreados para signos de ideaciones y comportamientos de suicidio, y se debe considerar el tratamiento adecuado. Se debe

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



recomendar a los pacientes (y cuidadores de pacientes) recurrir a la asesoría de un médico si se presentan signos de ideación o comportamiento de suicidio.

Si un paciente desarrolla pancreatitis aguda durante el tratamiento con gabapentina, se debe considerar la discontinuación de gabapentina.

Si bien no hay evidencias de crisis de rebote con gabapentina, el retiro abrupto de los anticonvulsivantes en pacientes epilépticos puede precipitar el estado epiléptico.

Tal como ocurre con otros productos medicinales antiepilépticos, algunos pacientes pueden presentar un aumento en la frecuencia de las crisis o el inicio de nuevos tipos de crisis con gabapentina.

Tal como ocurre con otros antiepilépticos, los intentos de retirar los antiepilépticos concomitantes en pacientes refractarios al tratamiento que están tomando más de un antiepilépticos, para llegar a la monoterapia de gabapentina, tienen una baja tasa de éxito.

Gabapentina no es considerada efectiva contra las crisis epilépticas generalizadas primarias como las ausencias y pueden agravar esas convulsiones en algunos pacientes. Por esta razón, gabapentina debe ser usada con cautela en pacientes con crisis mixtas que incluyan ausencias.

El tratamiento con Gabapentina ha sido asociado con mareo y somnolencia, las cuales pueden incrementar la ocurrencia de accidentes (caídas) en la población mayor. Han habido también reportes de post-mercadeo de pérdida de conciencia, confusión y deterioro mental. Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos de ejercer precaución hasta que estén familiarizados con los efectos potenciales de este medicamento.

Los pacientes que requieran tratamiento concomitante con opioides deben ser cuidadosamente observados para identificar señales de depresión del sistema nervioso central (SNC) como somnolencia, sedación y depresión respiratoria. Pacientes que usan gabapentina y morfina concomitantemente pueden experimentar incrementos en las concentraciones de gabapentina. Las dosis de gabapentina u opioide deben reducirse apropiadamente.

Gabapentina ha sido asociado con depresión respiratoria severa. Pacientes con funciones respiratorias comprometidas, enfermedades respiratorias o neurológicas,

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



discapacidad renal, uso concomitante de depresores del SNC y pacientes de tercera edad podrían estar en mayor riesgo de experimentar esta reacción adversa severa. Ajustes de dosis pueden ser necesarios en estos pacientes.

No se han realizado estudios sistemáticos en pacientes de 65 años o más con gabapentina. En un estudio doble ciego en pacientes con dolor neuropático, se presentó somnolencia, edema periférico y astenia con un porcentaje un poco mayor en pacientes con 65 o más de edad que en pacientes más jóvenes. A parte estos hallazgos, las investigaciones clínicas en este grupo etario no indican un perfil de eventos adversos diferente del observado en pacientes más jóvenes.

Los efectos de la terapia de largo término (más de 36 semanas) de gabapentina en el aprendizaje, inteligencia y desarrollo de los niños no han sido adecuadamente estudiados. Los beneficios de la terapia prolongada deben, por esta razón, sopesarse frente a los riesgos potenciales de esa terapia.

Se han reportado casos de abuso y dependencia en las bases de datos de post-mercadeo. Los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente por historia de abuso de drogas y observarlos para identificar posibles signos de abuso de gabapentina, por ejemplo, alteración del comportamiento, escalamiento progresivo de la dosis y desarrollo de tolerancia.

Rash de Droga con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS):

Se han reportado casos severos de hipersensibilidad sistémica, con riesgo para la vida, como el rash de droga con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en pacientes que tomaron drogas antiepilépticas, incluyendo gabapentina.

Es importante señalar que ciertas manifestaciones tempranas de hipersensibilidad como la fiebre y la linfadenopatía, pueden estar presentes a pesar de que el rash no sea evidente. Si esos signos o síntomas están presentes, el paciente debe ser evaluado inmediatamente. Gabapentina debe ser discontinuada si no se puede establecer una etiología alternativa para los signos o síntomas.

Gabapentina puede generar anafilaxis. Entre los signos y síntomas reportados se incluye dificultad para respirar, hinchazón de los labios, garganta y lengua, e hipotensión que requieren tratamiento inmediato. Los pacientes deben ser aconsejados para interrumpir gabapentina y buscar atención médica inmediata en caso de que experimenten signos o síntomas de anafilaxis.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pruebas de laboratorio:

Se pueden obtener resultados de falsos positivos en la determinación semicuantitativa de la proteína total en la orina por prueba de varilla. Por esta razón, se recomienda verificar ese resultado positivo obtenido por prueba de varilla usando otros métodos basados en un principio analítico distinto como sea el método turbidimétrico de Biuret o el método de fijación de colorante, o entonces usar estos métodos alternativos desde un principio.

Toma de otros medicamentos:

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente algún otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta. No son de esperar interacciones cuando se toma Gabapentina al mismo tiempo con anticonceptivos orales basados en la noretisterona y/o el etinilestradiol.

Hay reportes espontáneos y casos en la literatura de depresión respiratoria y/o sedación asociada con gabapentina y uso de opioides. En algunos de esos reportes, los autores consideran esto como algo que concierne y es específico para la combinación de gabapentina y opioides, particularmente en pacientes mayores.

En un estudio con voluntarios sanos (N=12), en el que una cápsula de 60 mg de liberación controlada de morfina fue administrada 2 horas antes de 600 mg de gabapentina, el AUC medio de gabapentina aumentó en un 44% comparado con gabapentina administrada sin morfina. Por esta razón, los pacientes que requieren tratamiento concomitante con opioides deben ser cuidadosamente monitoreados para signos de depresión del SNC como la somnolencia, y la dosis de gabapentina o morfina debe ser reducida apropiadamente.

No hay interacción entre gabapentina y fenobarbital, fenitoína, ácido valproico o carbamazepina.

Las farmacocinéticas de gabapentina de estado estacionario son similares para sujetos saludables y pacientes con epilepsia que reciben estos agentes antiepilépticos.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La coadministración de gabapentina con contraceptivos orales con noretindrona y/o etinil estradiol, no influencia las farmacocinéticas de estado estacionario de ninguno de los componentes.

La coadministración de gabapentina con antiácidos con contenido de aluminio y magnesio reduce la biodisponibilidad de gabapentina en hasta un 24%. Se recomienda tomar gabapentina no menos de 2 horas antes de la administración de un antiácido.

La excreción renal de gabapentina no resulta alterada por probenecid.

Una pequeña disminución en la excreción renal de gabapentina que se observa cuando esta es coadministrada con cimetidina probablemente no reviste importancia clínica.

Toma de GABAPENTINA con alimentos o bebidas:

La ingesta de alcohol o de otros medicamentos que afectan al sistema nervioso central puede acentuar los efectos colaterales de Gabapentina, tales como la somnolencia o la incapacidad para coordinar movimientos musculares (ataxia).

La ingestión de alimentos carece de efectos sobre los efectos propios de Gabapentina.

Nueva dosificación.

Cómo tomar Gabapentina

Gabapentina cápsulas puede tomarse antes, durante o después de las comidas, tragando las cápsulas enteras con un poco de agua. Las cápsulas nunca deben masticarse. Siga exactamente las instrucciones de administración de Gabapentina de su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Su médico iniciará el tratamiento con una dosis inicial baja. Esta dosis se incrementará gradualmente hasta alcanzar una con la que Usted seguirá el tratamiento (dosis de mantenimiento). La duración del tratamiento con Gabapentina quedo determinada por la necesidad clínica. El tratamiento de la epilepsia es habitualmente un tratamiento a largo plazo.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Salvo si su médico lo ha establecido de modo diferente, las dosis habituales son las siguientes:

En la Tabla 1, aparece descrito un esquema de titulación para la iniciación de la terapia, que se recomienda para adultos y adolescentes mayores de 12 años.

Tabla 1

Gráfica de dosificación - titulación inicial		
Día 1	Día 2	Día 3
300mg una vez al día	300mg dos veces al día	300mg tres veces al día

Descontinuación de gabapentina

De acuerdo con la práctica clínica actual, si gabapentina debe ser descontinuada, se recomienda hacerlo gradualmente a lo largo de un mínimo de 1 semana, independiente de la indicación.

Epilepsia:

La epilepsia típicamente requiere la terapia de largo plazo. La dosis es determinada por el médico tratante de acuerdo con la tolerancia individual y la eficacia.

Adultos y adolescentes:

En los estudios clínicos, el rango de dosis efectivo fue desde 900 a 3600 mg/día. La terapia puede ser iniciada con una titulación de dosis como parece descrito en la Tabla 1 o con la administración de 300 mg tres veces al día (TID) en el Día 1. En seguida, con base en la respuesta del paciente individual y la tolerabilidad, la dosis puede ser aumentada adicionalmente en incrementos de 300 mg/día a cada 2-3 días hasta una dosis máxima de 3600 mg/día. Puede ser apropiado para algunos pacientes hacer una titulación más lenta de la dosis de gabapentina. El tiempo mínimo para alcanzar una dosis de 1800 mg/día es una semana, para alcanzar 2400 mg/día es 2 semanas en total, y para alcanzar 3600 mg/día 3 semanas en total. Dosis de hasta 4800 mg/día han sido bien toleradas en los estudios clínicos abiertos de largo plazo. La dosis total diaria debe ser dividida en tres dosis singulares, y el intervalo de tiempo máximo entre las dosis no debe exceder 12 horas para evitar alcanzar el umbral de convulsiones.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No es necesario monitorear las concentraciones plasmáticas de gabapentina para optimizar la terapia de gabapentina. Adicionalmente, gabapentina puede ser usada en combinación con otros productos medicinales antiepilépticos sin preocupación por la alteración de las concentraciones plasmáticas de gabapentina o las concentraciones séricas de otros productos medicinales antiepilépticos.

Dolor neuropático periférico

Adultos:

La terapia puede ser iniciada con la titulación de la dosis que aparece descrita en la Tabla 1. Alternativamente, la dosis inicial puede ser de 900 mg/día, administrada en 3 dosis igualmente divididas. Después, con base en la respuesta individual del paciente y la tolerabilidad, la dosis puede ser aumentada adicionalmente en incrementos de 300 mg/día a cada 2-3 días hasta una dosis máxima de 3600 mg/día. Puede ser apropiado para algunos pacientes hacer una titulación más lenta de la dosis de gabapentina. El tiempo mínimo para alcanzar una dosis de 1800 mg/día es una semana, para alcanzar 2400 mg/día es 2 semanas en total, y para alcanzar 3600 mg/día 3 semanas en total.

En el tratamiento del dolor neuropático como es el caso en la neuropatía diabética dolorosa y neuralgia pos-herpética, la eficacia y seguridad no han sido examinadas en los estudios clínicos por periodos de tratamiento superiores a 5 meses. Si un paciente requiere la dosis durante más de 5 meses para el tratamiento del dolor neuropático periférico, el médico tratante debe evaluar el estado clínico del paciente y determinar la necesidad de terapia adicional.

Instrucción para todas las áreas de indicación:

En pacientes con salud general deficiente, es decir, peso bajo, tras trasplante de órganos etc., la dosis debe ser titulada más lentamente, ya sea usando dosis de menor concentración o intervalos más largos entre los aumentos de dosis.

Uso en pacientes mayores (más de 65 años de edad)

Los pacientes mayores pueden requerir un ajuste de dosis a raíz de la disminución de la función renal con la edad (ver Tabla 2).

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Somnolencia, edema periférico y astenia pueden ser más frecuentes en los pacientes mayores.

Uso en pacientes con deterioro renal:

Se recomienda el ajuste de dosis en pacientes con función renal comprometida tal como se describe en la Tabla 2 y/o en aquellos que están en hemodiálisis. Gabapentina puede ser usada para seguir las recomendaciones de dosis para pacientes con insuficiencia renal.

Tabla 2

Dosis de gabapentina en adultos con abse en la función renal	
Depuración de creatinina (ml/min)	Dosis total diaria (mg/día)
≥80	900- 3600
50- 79	600 -1800
30- 49	300 - 900
15- 29	150b - 600
< 15c	150b - 300

- a. La dosis diaria total debe ser administrada como tres dosis divididas. Las dosis reducidas son para pacientes con deterioro renal (depuración de creatinina <79 ml/min).
- b. Para ser administrado como 300 mg en días alternados.
- c. Para pacientes con depuración de creatinina <15 ml/min, la dosis diaria debe ser reducida en proporción con la depuración de creatinina (por ej., los pacientes con depuración de creatinina de 7.5 ml/min deben recibir la mitad de la dosis diaria de los pacientes que tengan depuración de creatinina de 15 ml/min).

Uso en pacientes en hemodiálisis:

Para pacientes anúricos en hemodiálisis que nunca han recibido gabapentina, se recomienda una dosis de carga de 300 a 400 mg, y después de 200 a 300 mg de gabapentina tras cada 4 horas de hemodiálisis. En los días sin diálisis no debe haber tratamiento con gabapentina.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para pacientes con deterioro renal en hemodiálisis, la dosis de mantenimiento de gabapentina se debe basar en las recomendaciones de dosis expuestas en la Tabla 2. Adicionalmente a la dosis de mantenimiento, se recomienda una dosis adicional de entre 200 y 300 mg tras cada tratamiento de 4 horas de hemodiálisis.

Adicionalmente, la Sala considera que el inserto debe ajustarse a la posología conceptuada en el presente numeral.

**3.1.9.31. ZOLOF TABLETAS 50 MG
ZOLOF 100 MG**

Expediente : 37054 / 19929758
Radicado : 20191173442 / 20191173444
Fecha : 05/09/2019
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 50 mg de Sertralina
- Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Sertralina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

- Tratamiento de la depresión mayor para mayores de 18 años.
- Tratamiento de los síntomas de la depresión, incluida la depresión acompañada de síntomas de ansiedad, mayores de 18 años
- Tratamiento de trastorno obsesivo-compulsivo (toc) en adultos y niños (mayores de 6 años).
- Tratamiento del trastorno de pánico, con o sin agorafobia
- Tratamiento del trastorno de estrés postraumático (tept).
- Tratamiento de la fobia social (desorden de ansiedad social).
- Luego de obtenida una respuesta satisfactoria, la terapia continuada con sertralina logra prevenir la recaída del episodio inicial.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones

La sertralina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la sertralina o a cualquiera de los excipientes.

El uso concomitante en pacientes que toman inhibidores de la monoamino oxidasa (imaos) está contraindicado

El uso concomitante en pacientes que toman pimozida está contraindicado

Insuficiencia hepática grave.

Precauciones y advertencias:

Síndrome serotoninérgico (ss) o síndrome neuroléptico maligno (snm) : se ha reportado el desarrollo de síndromes que potencialmente amenazan la vida como síndrome serotoninérgico (ss) o síndrome neuroléptico maligno (snm) con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (isrss), incluyendo el tratamiento con sertralina. El riesgo de ss o snm con isrss se incrementa con el uso concomitante de fármacos serotoninérgicos (incluyendo triptanos y fentanilo y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, meperidina, metadona, pentazocina), con fármacos que afectan el metabolismo de serotonina (incluyendo imaos), antipsicóticos y otros antagonistas de la dopamina. Los síntomas de ss pueden incluir: cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo, taquicardia, presión sanguínea lábil, hipertermia), trastornos neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, incoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náusea, vómito, diarrea). Algunos signos de ss, incluyen hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica con posible fluctuación rápida de los signos vitales y cambios del estado mental parecidos al snm. Se debe monitorear la aparición de signos y síntomas de ss y smn en los pacientes.

Inhibidores de la monoamino oxidasa (imao) se han informado casos de reacciones serias, en ocasiones mortales, en pacientes que reciben sertralina en combinación con un inhibidor de la monoamino oxidasa (imao), incluido el imao selectivo, selegilina, y el imao reversible, moclobemida, y medicamentos imao, por ejemplo, linezolid (un antibiótico reversible imao no-selectivo) y azul de metileno. Algunos casos presentaron rasgos parecidos al ss, cuyos síntomas incluyen: hipertermia, rigidez, mioclonia, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, cambios del estado de conciencia que incluyen confusión, irritabilidad y agitación extrema que avanza hasta el delirio y el coma. En consecuencia, no se debe usar la sertralina en combinación con un imao o dentro de los 14

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



días siguientes a la suspensión del tratamiento con un imao. De manera similar, al menos deben pasar 14 días después de suspender el tratamiento con sertralina antes de comenzar un imao.

Cambio de tratamiento de otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (isrs) o medicamentos antidepresivos o antiobsesivos a sertralina: la experiencia clínica controlada en relación al tiempo óptimo de cambio de los isrs, antidepresivos o antiobsesivos a sertralina es limitada. En esta situación, debe realizarse un juicio clínico cuidadoso y prudente, particularmente cuando se proceda a cambiar un medicamento de acción prolongada, como la fluoxetina.

Otros fármacos serotoninérgicos, por ejemplo, triptófano, fenfluramina y agonistas 5-ht: la administración conjunta de sertralina con otros medicamentos que potencian los efectos de la neurotransmisión serotoninérgica, tales como triptófano, fenfluramina, agonistas 5-ht o el medicamento a base de plantas, hierba de san juan (*hypericum perforatum*), se ha de realizar con precaución y se ha de evitar siempre que sea posible, debido a una posible interacción farmacodinámica.

Prolongación del qtc/torsade de pointes (tdp): se han notificado casos de prolongación del qtc y torsade de pointes (tdp) durante el uso post-comercialización de sertralina. La mayoría de las notificaciones tuvieron lugar en pacientes con otros factores de riesgo para la prolongación del qtc/tdp. Por lo tanto, sertralina debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo para la prolongación del qtc.

Activación de hipomanía o manía: se han notificado casos de aparición de síntomas de manía/hipomanía en una pequeña proporción de pacientes tratados con medicamentos antidepresivos y antiobsesivos comercializados, incluyendo sertralina. Por tanto, sertralina se ha de utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de manía/hipomanía. Estos pacientes deben de ser cuidadosamente vigilados por su médico. Se debe interrumpir el tratamiento con sertralina en cualquier paciente que entre en una fase de manía.

Esquizofrenia: los síntomas psicóticos pueden llegar a agravarse en pacientes con esquizofrenia.

Convulsiones: pueden aparecer convulsiones durante el tratamiento con sertralina por lo que se debe evitar su administración en pacientes con epilepsia inestable, y en los pacientes con epilepsia controlada se deberá realizar un cuidadoso seguimiento. Se debe interrumpir el tratamiento con sertralina en cualquier paciente que desarrolle convulsiones.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Suicidio/ideación suicida/intento de suicidio o empeoramiento clínico: la depresión está asociada con un aumento del riesgo de pensamientos suicidas, auto-agresión y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se alcanza una remisión significativa. Dado que la mejoría puede no alcanzarse durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser estrechamente vigilados hasta que se obtenga dicha mejoría. La experiencia clínica indica que, en general, el riesgo de suicidio puede aumentar en los primeros estadios de la recuperación. Sertralina también se prescribe en otros trastornos psiquiátricos que, en ocasiones, pueden asociarse con un aumento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estos trastornos pueden presentarse conjuntamente con el trastorno de depresión mayor. Por tanto, en los pacientes con otros trastornos psiquiátricos se deben tomar las mismas precauciones que las descritas para los pacientes con trastornos de depresión mayor. Los pacientes con antecedentes de comportamiento suicida, o aquellos que presenten un grado significativo de ideas suicidas previas al inicio del tratamiento, son los que muestran mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y por lo tanto deben ser muy cuidadosamente vigilados durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos con medicamentos antidepresivos, controlados con placebo, en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos, ha mostrado un riesgo mayor de conducta suicida en pacientes menores de 25 años tratados con antidepresivos que con placebo. Se debe supervisar cuidadosamente a los pacientes durante el tratamiento, particularmente a aquellos de alto riesgo, especialmente en las fases iniciales del tratamiento y después de cambios en la dosis. Los pacientes (y sus cuidadores) deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar la aparición de cualquier empeoramiento clínico, conducta o pensamientos suicidas, o cambios en la conducta del paciente, y buscar atención médica inmediata si se presentan estos síntomas.

Población pediátrica: sertralina no debe utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años, excepto en los pacientes de 6 a 17 años con trastorno obsesivo compulsivo. Los comportamientos relacionados con el suicidio (intentos e ideas de suicidio), y la hostilidad (mayoritariamente agresión, comportamientos oposicionistas e ira) fueron observados con mayor frecuencia en ensayos clínicos en niños y adolescentes tratados con antidepresivos frente a aquellos tratados con placebo. No obstante, si por una necesidad clínica se decidiese iniciar el tratamiento, el paciente debe ser cuidadosamente monitorizado para detectar la aparición de síntomas de suicidio. Además, sólo se encuentra disponible una evidencia clínica limitada relativa a datos sobre la seguridad a largo plazo en niños y adolescentes incluyendo efectos sobre el crecimiento, la madurez sexual y el desarrollo cognitivo y conductual. Se han notificado unos pocos casos de crecimiento retardado y pubertad retrasada en la post-comercialización. La relevancia clínica y la causalidad no están aún claras. Los médicos han de vigilar a los pacientes pediátricos

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



durante tratamientos a largo plazo para detectar posibles anomalías en el crecimiento y el desarrollo.

Sangrado anormal/hemorragia: se han notificado casos de hemorragias anormales durante el tratamiento con isrs, incluyendo hemorragias cutáneas (equimosis y púrpura) y otros acontecimientos hemorrágicos tales como hemorragia gastrointestinal o ginecológica, incluyendo hemorragias mortales. Por tanto, se debe tener precaución en pacientes tratados con isrs, y en especial en aquellos que usan concomitantemente otros medicamentos que afectan a la función plaquetaria (por ejemplo: anticoagulantes, antipsicóticos atípicos y fenotiazinas, la mayoría de los antidepresivos tricíclicos, el ácido acetilsalicílico y los antiinflamatorios no esteroideos (aines)), así como en pacientes con antecedentes de trastornos hemorrágicos.

Hiponatremia: puede aparecer hiponatremia a consecuencia del tratamiento con isrs o isrn, incluyendo sertralina. En muchos casos, la hiponatremia parece ser consecuencia de un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (siadh). Se han notificado casos de niveles de sodio inferiores a 110 mmol/l. Los pacientes de edad avanzada pueden presentar mayor riesgo de desarrollar hiponatremia cuando son tratados con isrs y isrn. También pueden tener un mayor riesgo los pacientes que toman diuréticos o aquellos que por otras circunstancias tienen un menor volumen intravascular (ver uso en pacientes de edad avanzada). En pacientes con hiponatremia sintomática se debe considerar la interrupción del tratamiento con sertralina y se establecerán las intervenciones médicas apropiadas. Los signos y síntomas de la hiponatremia incluyen cefalea, dificultad en la concentración, alteración de la memoria, confusión, debilidad e inestabilidad que puede dar lugar a caídas. Los signos y síntomas asociados a los casos más graves y/o agudos incluyen alucinaciones, síncope, convulsiones, coma, parada respiratoria y muerte.

Fracturas óseas: los estudios epidemiológicos muestran un aumento del riesgo de fracturas óseas en pacientes que reciben inhibidores de recaptación de serotonina (irs) incluida sertralina. No se ha comprendido en su totalidad el mecanismo que conlleva a este riesgo.

Síntomas de retirada observados al suspender el tratamiento con sertralina: cuando se suspende el tratamiento es frecuente que aparezcan síntomas de retirada, particularmente si la suspensión del tratamiento se realiza de forma brusca. En los ensayos clínicos la incidencia de reacciones de retirada notificadas, entre los pacientes tratados con sertralina, fue del 23% en aquellos que suspendieron el tratamiento con sertralina comparado con el 12% en aquellos que continuaron recibiendo el tratamiento con sertralina. El riesgo de aparición de síntomas de retirada puede depender de varios factores entre los que se encuentran la duración y la dosis del tratamiento, y el ritmo de reducción de dosis. Las

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reacciones notificadas con mayor frecuencia son mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblor y cefalea. Generalmente estos síntomas son leves o moderados, sin embargo en algunos pacientes pueden ser graves. Estos síntomas suelen presentarse durante los primeros días de discontinuación del tratamiento aunque se han notificado en raras ocasiones casos de pacientes en los que han aparecido estos síntomas tras olvidar una dosis de forma inadvertida. Generalmente, estos síntomas son autolimitados y normalmente se resuelven en 2 semanas, aunque en algunos pacientes su duración se puede prolongar (2-3 meses o más). Por tanto se aconseja que al suspender el tratamiento, se reduzca gradualmente la dosis de sertralina durante un periodo de varias semanas o incluso meses de acuerdo con las necesidades de cada paciente.

Acatisia/ inquietud psicomotora : el uso de sertralina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o angustiada y la necesidad de moverse, a menudo acompañada por una incapacidad para permanecer sentado o de pie. Es más probable que esto suceda durante las primeras semanas de tratamiento. En los pacientes que desarrollen estos síntomas, puede ser perjudicial un incremento de la dosis.

Insuficiencia hepática: sertralina se metaboliza ampliamente por el hígado. Un estudio farmacocinético de dosis múltiples en sujetos con cirrosis leve estable demostró una prolongación de la semivida de eliminación y una auc y cmax aproximadamente tres veces mayores en estos pacientes en comparación con sujetos normales. No hubo diferencias significativas en la unión a proteínas plasmáticas observada entre los dos grupos. El uso de sertralina en pacientes con enfermedad hepática debe realizarse con precaución. Si sertralina se administra a pacientes con insuficiencia hepática, debe considerarse una reducción de la dosis o de la frecuencia de administración. No se debe utilizar sertralina en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal : sertralina se metaboliza ampliamente en el hígado, y la excreción de fármaco inalterado en orina es una vía de eliminación poco importante. En estudios con pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina 30-60 ml/min), o con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina 10-29 ml/min), los parámetros farmacocinéticos tras la administración de dosis múltiples (auc0-24 o cmax) no se diferenciaron de forma significativa respecto a los controles. No es necesario realizar ajuste de la dosis de sertralina en función del grado de insuficiencia renal.

Uso en pacientes de edad avanzada: más de 700 pacientes de edad avanzada (> 65 años) han participado en ensayos clínicos. El perfil y la incidencia de reacciones adversas en los

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ancianos fue similar al de los pacientes más jóvenes. Sin embargo, los isrs o isrn, incluyendo sertralina, se han asociado con casos de hiponatremia clínicamente significativa en pacientes de edad avanzada, los cuales pueden tener un mayor riesgo de presentar este acontecimiento adverso.

Diabetes: casos de diabetes mellitus de nueva aparición han sido reportados en pacientes que reciben isrs, incluyendo sertralina. En pacientes con diabetes, el tratamiento con un isrs puede alterar el control glucémico (hiperglicemia o hipoglicemia). Puede ser necesario el ajuste de dosis de insulina y/ o del hipoglucemiante oral.

Zumo de pomelo: no se recomienda la administración de sertralina con zumo de pomelo.

Interferencia con pruebas de detección de orina: se han notificado falsos positivos en los inmunoensayos de orina para benzodiazepinas en pacientes que estaban tomando sertralina. Esto es debido a la falta de especificidad de las pruebas realizadas. Se pueden esperar falsos positivos en las pruebas durante varios días después de haber discontinuado el tratamiento con sertralina. Las pruebas confirmatorias como la cromatografía de gases o la espectrometría de masas podrán distinguir sertralina de las benzodiazepinas.

Glaucoma de ángulo cerrado: los isrs incluyendo sertralina pueden tener un efecto sobre el tamaño de la pupila dando lugar a midriasis. Este efecto midriático tiene la capacidad de estrechar el ángulo de la visión dando lugar a un aumento de la presión intraocular y glaucoma de ángulo cerrado, especialmente en pacientes con mayor predisposición. Por lo tanto, sertralina ha de tomarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado o con historial de glaucoma.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo: no se dispone de estudios bien controlados en mujeres embarazadas. Sin embargo, una cantidad importante de datos no revelaron que hubiese evidencia de malformaciones congénitas inducidas por sertralina. Estudios en animales muestran evidencia de efectos sobre la reproducción, debidos probablemente a la toxicidad materna causada por la acción farmacodinámica del compuesto y/o la acción farmacodinámica directa del compuesto sobre el feto. Se ha notificado que la utilización de sertralina durante el embarazo causa síntomas, compatibles con las reacciones de retirada, en algunos neonatos, cuyas madres habían estado en tratamiento con sertralina.

Este fenómeno se ha observado también con otros antidepresivos isrs. No se recomienda el tratamiento con sertralina durante el embarazo, a menos que la situación clínica de la

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



madre sea tal, que los beneficios esperados del tratamiento superen los riesgos potenciales. Las mujeres en edad fértil deben usar un método adecuado de anticoncepción si toman sertralina. Se debe vigilar a los neonatos si la madre continúa el tratamiento con sertralina en las últimas etapas del embarazo, en particular en el tercer trimestre. Pueden aparecer los siguientes síntomas en los neonatos tras la utilización de sertralina por parte de la madre en las últimas etapas del embarazo: dificultad respiratoria, cianosis, apnea, convulsiones, temperatura inestable, problemas de alimentación, vómitos, hipoglucemia, hipertonía, hipotonía, hiperreflexia, temblor, inquietud, irritabilidad, letargia, llanto constante, somnolencia y dificultad para dormir. Estos síntomas se pueden deber tanto a efectos serotoninérgicos como a síntomas de retirada. En la mayoría de los casos las complicaciones comienzan inmediatamente o al poco tiempo (<24 horas) después del parto. Los resultados de estudios epidemiológicos sugieren que el uso de isrs durante el embarazo, en particular durante la etapa final del mismo, puede incrementar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente neonatal (hppn). El riesgo observado fue aproximadamente de 5 casos por cada 1000 embarazos. En la población general ocurren de 1 a 2 casos de hppn por cada 1000 embarazos.

Lactancia: los datos publicados en relación a los niveles de sertralina en la leche materna muestran que pequeñas cantidades de sertralina y de su metabolito n-desmetilsertralina se excretan en la leche. Generalmente, se hallaron niveles no significativos en muestras plasmáticas de niños, con la excepción de un niño con niveles plasmáticos alrededor del 50% de los niveles maternos (pero sin un efecto notorio en la salud de este niño). Hasta el momento, no se han notificado reacciones adversas en niños amamantados por madres que toman sertralina; no obstante, no se puede excluir el riesgo. No se recomienda el uso de sertralina en mujeres durante el periodo de lactancia, a menos que a juicio del médico, los beneficios superen los riesgos.

Fertilidad: los datos en animales no mostraron un efecto de sertralina sobre los parámetros de fertilidad. Los casos notificados con algunos isrs en humanos han mostrado que el efecto sobre la calidad del espermatozoides es reversible. No se ha observado impacto sobre la fertilidad humana.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas los estudios de farmacología clínica han demostrado que sertralina no tiene efectos sobre la función psicomotora. Sin embargo, puesto que los medicamentos psicotrópicos pueden alterar la capacidad física o mental requerida para el desempeño de tareas potencialmente peligrosas, como la conducción de vehículos o el uso de maquinaria, se debe advertir al paciente a este respecto.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que las indicaciones deben ser las siguientes:

Indicaciones:

- Tratamiento de la depresión mayor para mayores de 18 años.
- Tratamiento de trastorno obsesivo-compulsivo (toc) en adultos y niños (mayores de 6 años).
- Tratamiento del trastorno de pánico, con o sin agorafobia
- Tratamiento del trastorno de estrés postraumático (tept).
- Tratamiento de la fobia social (desorden de ansiedad social).

Se retira el texto “Tratamiento de los síntomas de la depresión, incluida la depresión acompañada de síntomas de ansiedad, mayores de 18 años”, por cuanto, la Sala considera que esta condición está incluida en la indicación depresión mayor y se puede prestar para usos inadecuados.

El texto “Luego de obtenida una respuesta satisfactoria, la terapia continuada con sertralina logra prevenir la recaída del episodio inicial”, se traslada a posología por cuanto hace alusión a continuidad y duración de tratamiento para la indicación de depresión mayor.

Adicional, la Sala recomienda aprobar la posología así:

Nueva dosificación

La sertralina se debe administrar una vez al día, ya sea por la mañana o por la noche.

La sertralina en tabletas se puede administrar con o sin alimentos.

Tratamiento inicial en adultos

Depresión y TOC – El tratamiento con sertralina debe ser administrado en dosis de 50 mg/día

Trastorno de pánico, TEPT, y fobia social – Se debe iniciar la terapia con dosis de 25 mg/día. Después de una semana, se puede aumentar la dosis hasta 50 mg una vez al

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



día. Se ha demostrado que este régimen de dosificación reduce la frecuencia de efectos secundarios que surgen al comienzo del tratamiento y que son característicos del trastorno de pánico.

Ajustes incrementales en adultos:

Depresión, TOC, trastorno de pánico y TEPT – Los pacientes que no responden a una dosis de 50 mg se pueden beneficiar de incrementos de la dosis. Se deben hacer cambios de dosis a intervalos de por lo menos una semana, hasta un máximo de 200 mg/día. Los cambios de la dosis no deben ser más frecuentes de una vez a la semana dada la vida media de eliminación de 24 horas de la sertralina.

El comienzo del efecto terapéutico se puede observar a los 7 días. Sin embargo, suelen necesitarse periodos más largos para demostrar respuesta terapéutica, sobre todo en TOC.

Mantenimiento en adultos– La dosificación durante terapia a largo plazo se debe mantener en el mínimo nivel de eficacia, y los ajustes posteriores se hacen dependiendo de la respuesta terapéutica.

Uso en niños – La seguridad y eficacia de sertralina ha sido establecida en niños con TOC con edades de 6 a 17 años. La administración de sertralina a niños con TOC (edades de 13 a 17 años) debe comenzarse con 50 mg/día. La terapia en los niños con TOC (edades de 6 a 12 años) debe comenzarse con 25 mg/día, aumentando a 50 mg/día después de una semana. Las dosis siguientes se pueden ajustar en caso de ausencia de respuesta en incrementos de 50 mg/día, hasta 200 mg/día, según necesidad. En un estudio clínico en pacientes de 6 a 17 años de edad con TOC, la sertralina pareció tener un perfil farmacocinético similar al que se encuentra en los adultos. No obstante, los pesos corporales generalmente más bajos de los niños comparados con los adultos deben ser tenidos en cuenta cuando se sube la dosis de 50 mg.

Ajuste incremental en niños y adolescentes – La sertralina tiene una vida media de eliminación de aproximadamente un día; los cambios de dosis no se deben hacer con intervalos menores de una vez a la semana.

Uso en los ancianos – En los ancianos se puede usar el mismo intervalo de dosificación que en los pacientes más jóvenes. Los pacientes de edad avanzada

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



deben ser tratados con precaución ya que pueden presentar mayor riesgo de hiponatremia".

Uso en pacientes con insuficiencia hepática – El uso de sertralina en pacientes con enfermedad hepática debe abordarse con precaución. En pacientes con insuficiencia hepática se debe utilizar una dosis más baja o disminuir la frecuencia de dosis. No se debe utilizar sertralina en casos de insuficiencia hepática grave ya que no hay datos clínicos disponibles.

Uso en pacientes con insuficiencia renal – La sertralina se metaboliza ampliamente por vía hepática, por tanto, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Luego de obtenida una respuesta satisfactoria, la terapia continuada con sertralina logra prevenir la recaída del episodio inicial, en depresión mayor.

Así mismo, la Sala le recuerda al interesado que conceptúa sobre la información completa, no resúmenes, si la información completa no cabe en el empaque, debe anexarse inserto con la información completa e indicarse en el empaque que se debe consultar el inserto.

Adicionalmente, la información para prescribir debe ajustarse al presente concepto.

3.1.9.32. TELMISARTAN HIDROCLOROTIAZIDA 40 MG/12.5 MG TABLETAS

Expediente : 20145206
Radicado : 20181097214
Fecha : 17/05/2018
Interesado : Glenmark Pharmaceuticals Colombia S.A.S / Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición:

Cada tableta contiene 40 mg de Telmisartan + 12.5 mg de Hidroclorotiazida

Forma farmacéutica: Tableta

Acta No. 15 de 2020 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 concepto con respecto a la posología del producto Telmisartan - Hidroclorotiazida, 40mg/12.5mg

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.

3.1.9.33. CLOZAPINA 25 MG TABLETAS

Expediente : 20011384
Radicado : 20191127062
Fecha : 05/07/2019
Interesado : Sanofi – Aventis de Colombia S.A.S / Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición:
Cada tableta contiene 25 mg de Clozapina

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones

Neuroleptico con accion antipsicotica. Psicosis durante el curso de la enfermedad de parkinson

Contraindicaciones

Hipersensibilidad aprevia a clozapina o a cualquier otro componente de las formulaciones. Antecedentes de granulocitopenia o agranulocitosis producida por fármacos. Alteraciones funcionales de la médula ósea. Adminístrese con precaución en pacientes epilépticos, en pacientes con insuficiencia hepática, renal o cardíaca grave y a pacientes hipotensos. Psicosis alcohólica y psicosis tóxicas, intoxicaciones medicamentosas y estados comatosos. Shock y/o depresión del SNC de cualquier etiología embarazo y menores de dieciseis años de edad, puede potenciar depresores del SNC, puede producir hipotensión ortostática. Puede producir agranulocitosis, por consiguiente, deben hacerse controles hematológicos periódicos. Medicamento de control especial. Venta bajo estricta fórmula médica

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Advertencias y precauciones: riesgo de aparición de complicaciones graves y potencialmente mortales incluyendo la obstrucción intestinal, isquemia, y perforación por el uso de clozapina.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora concepto con respecto a la posología del producto Clozapina 25mg

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.

3.1.9.34. CLOROQUINA TABLETAS 250 mg

Expediente : 19973372
Radicado : 20201091465
Fecha CR : 22/05/2020
Interesado : Humax Pharmaceutical S.A. / Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición:

Cada tableta contiene 250 mg de Cloroquina Fosfato equivalente a Cloroquina Base

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Antipalúdico, antiinflamatorio no esteroide, antiamebiano.

Contraindicaciones

Úlcera péptica, neuropatías, discrasias sanguíneas, embarazo, hipersensibilidad a la cloroquina. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines. Sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática, alcoholismo o conjuntamente con medicamentos hepatotóxicos. Durante el tratamiento deberán hacerse exámenes oftalmológicos periódicos. Insuficiencia renal grave. (depuración de creatinina <30 ml/min). Se recomienda

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



que debe iniciar tratamiento con las dosis mas bajas. El uso concomitante con el acido acetil salicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Se ha reportado degeneración macular y puede ocurrir daño retiniano irreversible con el tratamiento prolongado con cloroquina, el examen oftalmológico debe ser realizado antes de iniciar y regularmente durante el tratamiento, los factores de riesgo para el desarrollo de retinopatía incluyen; edad, duración del tratamiento, daño renal, dosis alta diaria y/o dosis acumulativa, se recomienda realizar el cálculo de la dosis por peso ideal, el uso del peso corporal absoluto como guía para la posología, podría resultar en sobredosificación en personas obesas.

No se recomienda el uso concomitante de cloroquina con medicamentos que causen toxicidad retiniana como tamoxifén. Ante cualquier alteración visual indicativo de retinopatía / maculopatía ocurrida durante el tratamiento, cloroquina/hidroxiclороquina debe ser inmediatamente discontinuada y el paciente debe ser observado debido a la posibilidad de progresión de los cambios en la retina (y alteraciones visuales) incluso después del cese de la terapia.

Debe considerarse toxicidad cardíaca crónica cuando sean diagnosticados trastornos de la conducción (bloqueo de la rama del haz / bloqueo cardíaco atrio ventricular) en pacientes tratados con cloroquina, se han reportado casos de cardiomiopatía que resultan en falla cardíaca, con desenlace fatal en algunos casos, se recomienda monitoreo clínico de los signos y síntomas de cardiomiopatía, en caso de presentarse, la terapia con cloroquina debe ser discontinuada.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la posología y grupo etario para el producto Cloroquina Tabletas 250 mg.

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



3.1.10. MODIFICACIÓN DE VÍA DE ADMINISTRACIÓN

3.1.10.1. LIDOCAINA HCl 2% JALEA ESTÉRIL

Expediente : 19980849
Radicado : 20201034697
Fecha : 20/02/2020
Interesado : Proclin Pharma S.A.

Composición: Cada 100 g de jalea contiene 2 g de Lidocaina Clorhidrato

Forma farmacéutica: Jalea

Indicaciones:

Anestésico de superficie para uso previo a exámen tipo endoscopia u otras exploraciones en tracto urinario.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes, o a los anestésicos tipo amida. Pacientes con miastenia grave, epilepsia, falla en la conducción cardíaca, hipotensión, daño hepático

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 vía de administración

Nueva vía de administración

Uretral- Tópica (externas mucosas)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que la solicitud corresponde al uso y vía de administración tópica uretral, actualmente aprobados para el producto.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.12 INCLUSIÓN / EXCLUSIÓN DE MEDICAMENTOS VITALES

3.1.12.1. TRIENTINA TETRAHIDROCLORURO EQUIVALENTE A 150 MG DE TRIENTINA BASE (TABLETAS)

Radicado : 20191176318
Fecha : 10/09/2019
Interesado : Valentech Pharma

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la inclusión del medicamento Trientina tetrahydrochloruro equivalente a 150 mg de trientina base (tabletas) en normas farmacológicas y en el listado de medicamentos vitales no disponibles (LMVND).

- Describen que el medicamento Trientina Clorhidrato x 250 mg en cápsulas en el acta 22 de 2016 cuenta con aprobación de la evaluación farmacológica, por tanto el medicamento Trientina clorhidrato capsulas x 250 mg se encuentran incluidas en normas farmacológicas
- El interesado afirma que la trientina tetrahydrochloruro corresponde a la misma molécula base de trientina clorhidrato, donde la diferencia se encuentra en la sal adjuntando información de bioequivalencia y la ficha técnica de otra agencia sanitaria. Adicionalmente manifiestan que el mecanismo de acción se debe a la capacidad de la trientina de formar complejos de cobre y la actividad farmacológica depende de la trientina base
- Sobre el medicamento propuesto, Trientina x 150 mg en tabletas el interesado considera que se encuentra dentro de los intervalos de dosificación soportados dentro de la evaluación farmacológica
- Citan que la SEMNNIMB en el numeral realizó una aclaración: 3.3.7.ACLARACIÓN NORMAS FARMACOLÓGICAS

El Grupo de Apoyo a Salas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar si son equivalentes las inclusiones en el Manual de Normas Farmacológicas para las formas farmacéuticas tableta, gragea, tableta recubierta y cápsula dura que no modifiquen su liberación, en los productos sometidos a renovación.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que la inclusión en el Manual de Normas Farmacológicas de las formas farmacéuticas tableta, gragea, tableta recubierta y cápsula dura son

Acta No. 15 de 2020 SEM

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



equivalentes siempre y cuando estas no modifiquen la liberación del o los principio(s) activos contenidos en estas y en las concentraciones previamente aprobadas

Adicionalmente la Sala considera que el polvo para reconstituir a solución o suspensión inyectable es equivalente con las formas farmacéuticas solución o suspensión inyectable, manteniendo la misma concentración

- Describen que la forma farmacéutica tableta propuesta, permite fraccionamiento para dosificación en niños a diferencia de la cápsula actualmente incluida en el LMVND
- Finalmente describen que la Trientina clorhidrato capsulas requiere almacenamiento en condiciones de refrigeración y cadena de frío, mientras la Trientina tetrahidrocloreto es estable en condiciones de zona climática IV, por lo tanto contaría con demostración de eficacia y seguridad para ser incluido en normas farmacológicas y en el LMVND.

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.

3.1.12.2 CIPROFLOXACINO SUSPENSIÓN ORAL 50 MG/1ML

Radicado : 20201094064

Fecha : 28/05/2020

Interesado : Madhos

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la inclusión del medicamento Ciprofloxacino suspensión oral 50 mg/1mL en el listado de medicamentos vitales no disponibles, frente al estado de desabastecimiento del medicamento en el país. Actualmente no se dispone titulares con registro sanitario vigente o en trámite de renovación.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la Sala no recomienda la inclusión en el listado de medicamentos vitales no disponibles teniendo en cuenta que existen alternativas disponibles en el mercado para los usos en que sería empleada la ciprofloxacina en suspensión oral.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.12.3. FLUCITOSINA CÁPSULA X 500 MG/1U

Radicado : 20201090019
Fecha : 20/05/2020
Interesado : Global Service Pharmaceutical

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento Flucitosina cápsulas x 500 mg del listado de medicamentos vitales no disponibles al disponer del único registro sanitario vigente.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ha revisado la solicitud del interesado, teniendo en cuenta:

1. La Normatividad relacionada con la conformación del listado de medicamentos vitales no disponibles.

1.1 El Decreto 481/2004 en su artículo 2 define el Medicamento vital no disponible:
Es un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes

1.2 En el artículo 3 establece la competencia para la determinación de medicamento vital no disponible: “La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas”.

1.3 El Artículo 4° establece los Criterios para determinar que un medicamento es vital no disponible. Para determinar la condición de un medicamento vital no disponible, este deberá ajustarse a la definición de que trata el artículo 2° del presente decreto y cumplir con los siguientes criterios: a) Que no se encuentre en fase de investigación clínica; b) Que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades; c) Que no cuente con sustitutos en el mercado

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2. La exclusión de acuerdo con el Decreto 481 de 2004 establece que “El Invima podrá excluir un medicamento del listado de que trata el artículo 30 del presente decreto, cuando desaparezcan las condiciones que generaron su inclusión, o cuando el titular del registro presente solicitud debidamente sustentada sobre su capacidad para atender la demanda del mercado”.
3. La información allegada y la disponible, no muestra que se disponga del medicamento flucitosina en el país.

La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora no aprueba la exclusión del medicamento del Listado de Medicamentos Vitales No disponibles.

3.1.12.4. ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA 50 mg + CIPIONATO DE ESTRADIOL 10 mg/1ml SUSPENSIÓN INYECTABLE

Radicado : 20201102351
Fecha : 11/06/2020
Interesado : Lafranco SAS/ American Generics

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento acetato de medroxiprogesterona 50 mg + cipionato de estradiol 10 mg/1mL suspensión inyectable del listado de medicamentos vitales no disponibles (LMVND).

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.

3.1.12.5. INDOMETACINA SOLUCIÓN INYECTABLE X 0,5 MG/1ML

Radicado : 20201107907
Fecha : 23/06/2020
Interesado : Liminal Therapeutics S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento indometacina solución inyectable x 0,5 mg/1mL del listado de medicamentos vitales no disponibles (LMVND), teniendo en cuenta que el

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



interesado manifiesta que cuenta con las unidades necesarias para cubrir la demanda del país con registro sanitario INVIMA 2017M-0017909.

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.

3.1.12.6. INDOMETACINA POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE X 0,5 MG/1ML

Radicado : 20191198247 / 20201097609
Fecha : 09/10/2019 // 03/06/2020
Interesado : Liminal Therapeutics SAS

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento indometacina polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable x 0,5 mg/1mL del listado de medicamentos vitales no disponibles (LMVND), teniendo en cuenta que el interesado manifiesta que cuenta con las unidades necesarias para cubrir la demanda del país con registro sanitario INVIMA 2017M-0017909.

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.

3.1.12.7. TESTOSTERONA UNDECANOATO SOLUCIÓN INYECTABLE 250 mg / 1 mL

Radicado : 20201102293
Fecha : 11/06/2020
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se reevalúe la inclusión del medicamento testosterona undecanoato solución inyectable 250 mg / 1 ml del listado de medicamentos vitales no disponibles, presentado la información relacionada con la disponibilidad suficiente y oportuna del medicamento en el país.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

3.1.12.8. GANCICLOVIR SOLUCIÓN INYECTABLE

Radicado : 20201101177
Fecha : 10/06/2020
Interesado : Calier Farmaceutica de Colombia S.A

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la inclusión del medicamento Ganciclovir solución inyectable en el listado de medicamentos vitales no disponibles. No han comercializado el medicamento con registro sanitario durante el I semestre del año y describen opción de importar con otro etiquetado.

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.

3.1.12.9. PPD TUBERCULINA 50 U /1mL

Radicado : 20201027947 / 20201101448
Fecha : 13/02/2020 // 10/06/2020
Interesado : Advance Scientific de Colombia S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento PPD tuberculina 50 U / 1mL del listado de medicamentos vitales no disponibles, manifestando disponibilidad y proyección de importación del medicamento para garantizar la disponibilidad suficiente y oportuna en el país.

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



La salud
es de todos

Minsalud

3.1.13 UNIFICACIONES

3.1.13.1. PIROXICAM

Radicado : 20201052806

Fecha : 05/03/2020

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

CONCENTRACIÓN:

Cada cápsula dura contiene 20 mg de Piroxicam

Cada mL de solución inyectable contiene Piroxicam 20 mg

Cada tableta contiene 20 mg de Piroxicam

FORMA FARMACÉUTICA:

Cápsula dura

Solución inyectable

Tableta

INDICACIONES

Antiflamatorio

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Reacciones alérgicas a Acido Acetil Salicílico o AINES.
- Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurotico.
- Pacientes con úlcera péptica activa, trastorno inflamatorio gastrointestinal o hemorragia gastrointestinal
- Cualquier antecedente de ulceración, sangrado o perforación gastrointestinal
- Pacientes con antecedentes de alteraciones gastrointestinales que le predispongan a padecer trastornos hemorrágicos como colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, cánceres gastrointestinales y diverticulitis

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





- **Uso concomitante con otros AINEs, incluyendo los inhibidores selectivos de la COX-2 y ácido acetilsalicílico a dosis analgésicas.**
- **Uso concomitante con anticoagulantes.**
- **Antecedentes de alergia grave a cualquier fármaco, en especial reacciones cutáneas como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica.**
- **Antecedentes de reacciones cutáneas (independientemente de la gravedad) con piroxicam, AINEs u otros fármacos.**
- **Pacientes con insuficiencia cardíaca grave.**
- **Pacientes con disfunción hepática grave.**
- **Pacientes con disfunción renal grave.**
- **Embarazo (en el tercer trimestre).**
- **Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass).**

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Los efectos adversos se pueden minimizar si se utilizan las dosis mínimas efectivas durante el periodo de tiempo más corto posible para el control de la sintomatología.

El beneficio clínico y la tolerabilidad deben ser reevaluados periódicamente, interrumpiéndose inmediatamente el tratamiento tras la primera aparición de reacciones cutáneas o eventos gastrointestinales relevantes.

La administración concomitante de piroxicam con otros AINEs sistémicos distintos al ácido acetilsalicílico, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclo-oxigenasa-2 (COX-2) está contraindicada. El uso concomitante de un AINE sistémico y de otro AINE sistémico puede aumentar la frecuencia de úlcera gastrointestinal y hemorragia.

Efectos Gastrointestinales (GI), riesgo de úlcera gastrointestinal, sangrado y perforación

Los AINEs, como el piroxicam, pueden causar eventos gastrointestinales graves tales como hemorragias, ulceración, y perforación del estómago, del intestino delgado o del intestino grueso, que pueden ser mortales. La administración de dosis superiores a 20 mg al día conlleva un aumento del riesgo de presentar efectos adversos gastrointestinales. Estos acontecimientos adversos graves pueden ocurrir

Acta No. 15 de 2020 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 cualquier momento, con o sin síntomas de aviso en los pacientes tratados con AINEs.

La exposición de larga y corta duración a AINEs, presenta un incremento del riesgo de padecer eventos gastrointestinales graves. La evidencia procedente de estudios observacionales sugiere que piroxicam, puede estar asociado con un riesgo elevado de padecer toxicidad gastrointestinal grave, en relación a otros AINEs.

Los pacientes con factores de riesgo significativos de padecer eventos gastrointestinales graves únicamente serán tratados con piroxicam tras una minuciosa valoración.

Se considerará la necesidad de terapia combinada con gastro-protectores (por ejemplo, misoprostol o inhibidores de la bomba de protones).

Complicaciones Gastrointestinales Graves

Identificación de individuos de riesgo:

El riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales graves aumenta con la edad. Edades superiores a 70 años están asociadas con un riesgo elevado de complicaciones. Debe evitarse la administración a pacientes mayores de 80 años.

Los pacientes con enfermedad cardiovascular y aquellos con antecedentes o con enfermedades gastrointestinales activas, presentan también un mayor riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales.

Pacientes en tratamiento oral concomitante con corticoides, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), pacientes que ingieren alcohol o antiagregantes plaquetarios como el ácido acetilsalicílico a dosis bajas, están expuestos a un riesgo incrementado de padecer complicaciones gastrointestinales graves. Al igual que con otros AINEs, para estos pacientes se debe considerar la combinación con agentes gastroprotectores (por ejemplo, misoprostol o inhibidores de la bomba de protones).

Médico y paciente deberán permanecer alerta si aparece cualquier signo y síntoma de úlcera gastrointestinal y/o sangrado durante el tratamiento con piroxicam. Se debe informar a los pacientes para que comuniquen cualquier síntoma abdominal nuevo o inusual durante el tratamiento. Si se sospecha cualquier complicación

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



gastrointestinal durante el tratamiento, éste deberá suspenderse inmediatamente y considerar una evaluación adicional clínica y del tratamiento.

Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares:

Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el empleo de algunos AINEs (especialmente en dosis altas y en tratamientos de larga duración) se puede asociar con un moderado aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus). El aumento relativo de este riesgo parece ser similar en aquellos pacientes con o sin enfermedad cardiovascular conocida o factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular. Sin embargo, los pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular pueden tener mayor riesgo en términos de incidencia absoluta debido a que su estado basal es más elevado. No existen datos suficientes para poder confirmar o excluir dicho riesgo en el caso de piroxicam.

En consecuencia, los pacientes que presenten hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad coronaria establecida, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas sólo deberían recibir tratamiento con Piroxicam si el médico juzga que la relación beneficio-riesgo para el paciente es favorable. Esta misma valoración debería realizarse antes de iniciar un tratamiento de larga duración en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos (p.e. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores).

Efectos hepáticos:

Piroxicam puede causar hepatitis con desenlace de muerte e ictericia. Aunque estas reacciones son raras, se debe suspender el tratamiento con piroxicam si las pruebas de la función hepática continúan siendo anormales o empeoran, si se desarrollan signos y síntomas clínicos de enfermedad hepática, o si aparecen manifestaciones sistémicas (ej.: eosinofilia, erupción, etc.).

Reacciones cutáneas:

Se han notificado con una frecuencia muy rara casos de reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, que incluyen dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica, asociados al tratamiento con AINEs. Las evidencias epidemiológicas muestran que piroxicam puede asociarse con un riesgo

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



más elevado de reacciones cutáneas graves, en comparación con otros AINEs (no-oxicam).

Se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilar estrechamente la aparición de reacciones cutáneas. Parece que el riesgo que tienen los pacientes de sufrir estas reacciones es mayor al inicio del tratamiento; la aparición de la reacción ocurrió en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento.

Debe suspenderse la administración de piroxicam a la primera aparición de una erupción cutánea progresiva con ampollas, lesiones de las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Se debe instruir al paciente de que informe inmediatamente a su médico de cualquier trastorno cutáneo que se detecte.

Los mejores resultados en el manejo del síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica provienen de un diagnóstico precoz y la suspensión inmediata de cualquier fármaco sospechoso. La retirada precoz se asocia con un mejor pronóstico.

Si el paciente ha desarrollado el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica por el uso de Piroxicam, no debe ser utilizado de nuevo en el paciente.

Reacciones de hipersensibilidad:

Como ocurre con otros AINEs, también pueden producirse reacciones alérgicas, tales como reacciones anafilácticas/anafilactoides, sin exposición previa al fármaco.

Efectos renales:

Al igual que el resto de los AINEs, piroxicam debe ser utilizado con precaución en pacientes con historia de insuficiencia cardíaca grave, hipertensión, edema preexistente por cualquier otra razón y pacientes con enfermedad hepática o renal leve a moderada y especialmente durante el tratamiento simultáneo con diuréticos, ya que debe tenerse en cuenta que la inhibición de prostaglandinas puede producir retención de líquidos y deterioro de la función renal. En caso de ser administrado en estos pacientes, la dosis de piroxicam debe mantenerse lo más baja posible y vigilar

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



regularmente la función renal. Al suspender la administración del AINE, se recupera el estado previo a la instauración del tratamiento.

Raramente, los AINEs pueden causar nefritis intersticial, glomerulitis, necrosis papilar y síndrome nefrótico. Los AINEs inhiben la síntesis de la prostaglandina renal, que juega un papel de apoyo en el mantenimiento de la perfusión renal en pacientes cuyo flujo sanguíneo renal y volumen sanguíneo estén disminuidos. En estos pacientes, la administración de un AINE puede precipitar una descompensación renal manifiesta, habitualmente tras la interrupción del AINE, el paciente se recupera y vuelve al estado previo al tratamiento. Los pacientes con mayor riesgo de sufrir estas reacciones son aquellos con insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática, síndrome nefrótico y enfermedad renal manifiesta. Tales pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados cuando reciban un tratamiento con AINEs.

Al inicio del tratamiento se debe tener precaución con piroxicam en pacientes con deshidratación grave. Se recomienda también tener precaución en pacientes con enfermedad renal.

Dada la elevada excreción renal de piroxicam y sus productos de biotransformación, se debe considerar administrar dosis más bajas de piroxicam en pacientes con la función renal deteriorada y realizarles un cuidadoso seguimiento.

Reacciones oculares:

En el caso de que en pacientes tratados con piroxicam se produzcan molestias oculares (edema palpebral, visión borrosa e irritación ocular) se recomienda su valoración por un oftalmólogo.

Metabolizadores lentos de sustratos del CYP2C9:

Piroxicam deberá administrarse con precaución a aquellos pacientes en los que se conoce o se sospecha que son metabolizadores lentos del citocromo CYP2C9 en base a los antecedentes o experiencia previa con otros sustratos del CYP2C9, ya que dichos pacientes pueden tener niveles plasmáticos anormalmente elevados debido al aclaramiento metabólico reducido.

Uso con anticoagulantes orales:

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El uso concomitante de AINEs, incluyendo piroxicam, con anticoagulantes orales aumenta el riesgo de hemorragia gastrointestinal y no gastrointestinal, por lo que debe evitarse su uso.

Estos anticoagulantes orales incluyen warfarina/anticoagulantes tipo cumarinas y los nuevos anticoagulantes orales (ej.: apixaban, dabigatran, rivaroxaban).

Reacciones generales:

Los AINEs pueden enmascarar los síntomas de las infecciones. Como ocurre con otros AINEs, piroxicam puede producir aumentos transitorios leves de algunos parámetros hepáticos, así como aumentos significativos de la SGOT y la SGPT. En caso de producirse un aumento importante de estos parámetros, deberá suspenderse el tratamiento.

Población pediátrica:

Su seguridad y eficacia no ha sido establecida en menores de 12 años, por tanto, no se recomienda su uso en este grupo etario

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Primer y segundo trimestre de la gestación

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar negativamente la gestación y/o el desarrollo del embrión/feto. Datos procedentes de estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de aborto y de malformaciones cardíacas y gastrosquisis tras el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en etapas tempranas de la gestación. El riesgo absoluto de malformaciones cardíacas se incrementó desde menos del 1% hasta aproximadamente el 1,5%. Parece que el riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. Los estudios realizados en animales han mostrado un aumento de abortos antes y después de la implantación.

Durante el primer y segundo trimestres de la gestación, piroxicam no debe administrarse a no ser que se considere estrictamente necesario. Si utiliza piroxicam una mujer que intenta quedarse embarazada, o durante el primer y segundo

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



trimestres de la gestación, la dosis y duración del tratamiento deben reducirse lo máximo posible.

Si se usan durante el segundo trimestre del embarazo, los AINE pueden producir disfunción renal fetal, que puede resultar en la reducción del volumen de líquido amniótico u oligohidramnios en casos graves. Tales efectos pueden ocurrir poco después del inicio del tratamiento y son generalmente reversibles. Se debe monitorizar estrechamente el volumen del líquido amniótico en las mujeres embarazadas tratadas con piroxicam.

Piroxicam está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo.

Lactancia

Se detectó la aparición de piroxicam en leche materna al inicio y tras una administración prolongada (52 días), aunque en cantidades tan mínimas (1 – 3% de la concentración plasmática materna) que no son de esperar efectos indeseables en el lactante. No se produjo acumulación de piroxicam en la leche relacionada con la acumulación en plasma durante el tratamiento. No obstante, no se recomienda su uso durante la lactancia dado que la seguridad clínica no se ha establecido.

Fertilidad

Basándose en el mecanismo de acción, el uso de AINEs puede retrasar o evitar la rotura de los folículos ováricos, lo que se ha asociado a infertilidad reversible en algunas mujeres.

El uso de piroxicam, al igual que el resto de AINEs, puede reducir la fertilidad femenina y no se recomienda su uso en mujeres que pretendan quedarse embarazadas. En mujeres con dificultades para concebir en las que se está realizando un estudio de infertilidad, deberá valorarse retirar el tratamiento con piroxicam.

No se ha observado ningún efecto en la fertilidad en los estudios en animales.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Dado que se pueden producir trastornos del sistema nervioso central como somnolencia o vértigo durante el tratamiento con piroxicam, la capacidad para

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

conducir vehículos y/o manejar máquinas puede verse alterada en casos individuales.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Cápsula dura y Tableta: Oral

Solución inyectable: Intramuscular

DOSIFICACIÓN:

Posología

El tratamiento con piroxicam debe iniciarse por un médico con experiencia en la evaluación diagnóstica de las enfermedades reumáticas inflamatorias y degenerativas.

La dosis máxima recomendada es de 20 mg/día.

Los efectos adversos se pueden minimizar utilizando la dosis mínima efectiva durante el tiempo más corto necesario para controlar los síntomas. El beneficio y la tolerabilidad del tratamiento deben ser revisados en 14 días. Si se considera necesario continuar el tratamiento, éste debe acompañarse de revisiones frecuentes.

Debido a que piroxicam se ha asociado a un incremento del riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales (GI), se debe considerar cuidadosamente la necesidad de su posible combinación con agentes gastroprotectores (por ejemplo, misoprostol o inhibidores de la bomba de protones), especialmente en pacientes de edad avanzada.

Adultos:

La dosis inicial recomendada es de 20 mg, administrados en una dosis única diaria. La mayoría de los pacientes se mantienen con 20 mg al día. Algunos pacientes pueden beneficiarse de dosis de mantenimiento de 10 mg al día.

Población pediátrica: Su seguridad y eficacia no ha sido establecida en menores de 12 años, por tanto, no se recomienda su uso en este grupo etario.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





Pacientes de edad avanzada:

La farmacocinética de piroxicam no se altera en pacientes de edad avanzada, por lo que no se considerará necesario modificar la dosis ni la frecuencia de administración. Sin embargo, al igual que con otros AINEs, deberán adoptarse precauciones en el tratamiento de estos pacientes, que por lo general son más propensos a los efectos secundarios, y que tienen más probabilidad de presentar alteraciones de la función renal, cardiovascular o hepática y de recibir medicación concomitante. Por lo tanto, en estos pacientes, se recomienda emplear la dosis efectiva más baja y la duración de tratamiento más corta.

Insuficiencia renal:

Conviene adoptar precauciones cuando se utilizan los AINEs en pacientes con insuficiencia renal. Así, en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada deberá reducirse la dosis inicial. No deberá utilizarse piroxicam en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática:

Aunque no se han observado diferencias en el perfil farmacocinético de piroxicam en pacientes con insuficiencia hepática leve-moderada, se aconseja adoptar precauciones con el uso de los AINEs en este tipo de pacientes. No deberá utilizarse piroxicam en pacientes con insuficiencia hepática grave.

INTERACCIONES:

Como con otros AINEs no debe evitarse la administración concomitante de piroxicam junto con el ácido acetil salicílico (a dosis analgésicas), otros AINEs y otras formulaciones de piroxicam debido a que los datos disponibles no demuestran que estas combinaciones produzcan una mejoría mayor, mientras que la posibilidad de reacciones adversas aumenta, frente al piroxicam administrado en monoterapia. Los estudios clínicos han demostrado que el uso concomitante de piroxicam y ácido acetil salicílico reduce la concentración plasmática de piroxicam hasta en un 80% de los valores normales.

Piroxicam interfiere con el efecto antiagregante plaquetario de la aspirina a dosis bajas, y puede interferir con el tratamiento profiláctico de la aspirina en las enfermedades cardiovasculares.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Corticoides: aumentan el riesgo de ulceración o sangrado gastrointestinal.

Anticoagulantes: los AINEs, incluido piroxicam, pueden potenciar los efectos de los anticoagulantes como la warfarina. Por ello, deberá evitarse el uso concomitante de piroxicam con anticoagulantes como la warfarina.

Antiagregantes plaquetarios e inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS): aumento del riesgo de sangrado gastrointestinal.

Litio: Los AINEs pueden incrementar los niveles plasmáticos de litio, posiblemente por reducción de su aclaramiento renal. Deberá evitarse su administración conjunta, a menos que se vigilen los niveles de litio al iniciar, ajustar o interrumpir el tratamiento con piroxicam. Debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis de litio.

Glucósidos cardíacos (digoxina y digitoxina): Los AINEs pueden exacerbar la insuficiencia cardíaca, reducir la filtración glomerular e incrementar las concentraciones plasmáticas de los glucósidos. El tratamiento simultáneo con piroxicam y digoxina o digitoxina no modificó los niveles plasmáticos de uno u otro fármaco.

Inhibidores CYP2C9: El metabolismo de piroxicam es mediado principalmente por la vía citocromo P450 en el hígado. La co-administración de piroxicam con fármacos que se sabe inhiben el CYP2C9 debería ser hecha con precaución.

Sulfonilureas: Los AINEs podrían potenciar el efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas, desplazándolas de su unión a proteínas plasmáticas.

Metotrexato administrado a dosis de 15 mg/semana o superiores: Si se administran AINEs, incluyendo piroxicam, y metotrexato dentro de un intervalo de 24 horas, puede producirse un aumento del nivel plasmático de metotrexato (al parecer, su aclaramiento renal puede verse reducido por efecto de los AINEs), con el consiguiente aumento del riesgo de toxicidad por metotrexato. Por ello, deberá evitarse el empleo de piroxicam en pacientes que reciban tratamiento con metotrexato a dosis elevadas.

Metotrexato administrado a dosis bajas, inferiores a 15 mg/semana: Piroxicam aumenta los niveles de metotrexato. Cuando se emplee en combinación con

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



metotrexato a dosis bajas, se vigilarán estrechamente los valores hemáticos del paciente, sobre todo durante las primeras semanas de administración simultánea. Será asimismo necesario aumentar la vigilancia en caso de deterioro de la función renal, por mínimo que sea, y en pacientes ancianos, así como vigilar la función renal para prevenir una posible disminución del aclaramiento de metotrexato.

Ciclosporina, tacrolimus: Su administración simultánea con los AINEs puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad debido a la reducción de la síntesis renal de prostaglandinas. En caso de administrarse concomitantemente, deberá vigilarse estrechamente la función renal.

Quinolonas: Se han notificado casos aislados de convulsiones que podrían haber sido causadas por el uso simultáneo de quinolonas y ciertos AINEs.

Antihipertensivos, incluidos los diuréticos, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAI) y los betabloqueantes: Los AINEs pueden reducir la eficacia de los diuréticos y otros medicamentos antihipertensivos, incluyendo inhibidores de la ECA, ARAI y betabloqueantes. Cuando se asocian inhibidores de la ECA o ARA II y/o diuréticos con un inhibidor de la ciclooxigenasa puede incrementarse el deterioro de la función renal, incluyendo el riesgo de insuficiencia renal aguda, normalmente reversible, en aquellos pacientes con la función renal comprometida (p.ej.: pacientes deshidratados o pacientes ancianos con la función renal comprometida). La ocurrencia de estas interacciones debe ser tomada en cuenta en pacientes que tomen piroxicam con un diurético o alguno de los antihipertensivos anteriormente mencionados. Por lo tanto, la combinación debe ser administrada con precaución, especialmente en pacientes ancianos. Los pacientes deberán ser hidratados de forma adecuada y se deberá considerar realizar la monitorización de la función renal después del inicio del tratamiento concomitante, así como de forma periódica durante el tratamiento.

Trombolíticos: Podrían aumentar el riesgo de hemorragia.

Fármacos altamente unidos a proteínas plasmáticas: Piroxicam está altamente unido a las proteínas y por tanto, es de esperar que desplace a otros fármacos ligados a ellas. El médico deberá controlar cuidadosamente a los pacientes para hacer los cambios de dosis necesarios cuando administre piroxicam a pacientes en tratamiento con fármacos altamente unidos a las proteínas

REACCIONES ADVERSAS:

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





Los efectos adversos observados más frecuentemente son de tipo gastrointestinal. Pueden ocurrir úlcera péptica, perforación o hemorragia gastrointestinal, en ocasiones mortales, en particular en ancianos. Se han comunicado náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, gastritis, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerativa, exacerbación de colitis ulcerosa y de enfermedad de Crohn.

La clasificación de la frecuencia de reacciones adversas sigue las siguientes categorías:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$) Frecuentes ($\geq 1/100 < 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000, < 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), Muy raras ($< 1/10.000$) y Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia Eosinofilia Leucopenia Trombocitopenia				Anemia aplásica Anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico						Anafilaxia Enfermedad del suero
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia Hiperglucemia	Hipoglucemia			Retención de líquidos
Trastornos psiquiátricos						Depresión Alteraciones del sueño Alucinaciones Insomnio Confusión mental Cambios de humor Nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso		Mareos Cefalea Somnolencia Vértigo				Meningitis aséptica Parestesia

Acta No. 15 de 2020 SEM

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



Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos oculares			Visión borrosa			Irritación ocular Inflamación ocular
Trastornos del oído y del laberinto		Acúfenos				Alteración de la audición
Trastornos cardíacos			Palpitaciones			
Trastornos vasculares						Vasculitis Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						Broncoespasmo Disnea Epistaxis
Trastornos gastrointestinales		Malestar abdominal Dolor abdominal Estreñimiento Diarrea Molestia epigástrica Flatulencia Náuseas Vómitos Indigestión	Estomatitis			Reacción anorrectal a supositorios que se presenta como dolor local, ardor, prurito y tenesmo y en raros casos con hemorragia rectal Gastritis Hemorragia gastrointestinal (incluyendo hematemesis y melena) Pancreatitis Perforación Ulceración
Trastornos hepatobiliares						Hepatitis mortal Ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito Erupción en la piel			Síndrome de Stevens-Johnson Necrólisis epidérmica tóxica	Alopecia Angioedema Dermatitis exfoliativa Eritema multiforme

Acta No. 15 de 2020 SEM

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



La salud
es de todos

Minsalud

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
					(enfermedad de Lyell)	Púrpura no-trombocitopénica (Henoch-Schoenlein) Onicolisis Reacciones fotoalérgicas Urticaria Reacciones vesículo ampollosas
Trastornos renales y urinarios						Síndrome nefrótico Glomerulonefritis Nefritis intersticial Fallo renal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama						Disminución de la fertilidad femenina
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Edema (especialmente en tobillo)				Reacciones adversas locales (sensación de ardor) o lesión tisular (formación de absceso estéril, necrosis de tejido graso) en el punto de inyección Malestar Dolor transitorio en el punto de inyección*
Exploraciones complementarias		Elevaciones reversibles de del BUN	Elevaciones reversibles de la creatinina			Test de anticuerpos antinucleares (ANA) positivo

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
		Elevación de los niveles séricos de transaminasas Aumento de peso				Disminución de peso Disminución de la hemoglobina y del hematocrito sin estar asociados a hemorragia gastrointestinal manifiesta

* Reacciones adversas observadas con administración intramuscular.

Muy raramente pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad cutánea grave de tipo vesículo-ampollosas, incluyendo necrólisis epidérmica tóxica (enfermedad de Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson.

CONDICION DE VENTA:
Con fórmula facultativa

3.1.13.2. CIPROFLOXACINO SOLUCION PARA INFUSIÓN

Radicado : 20191220748 / 20191220750 / 20191220753
Fecha : 08/11/2019
Interesado : Bayer A.G

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con los principios activos ciprofloxacino, en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

CONCENTRACIÓN:

Composición:

0,1% (100mg de Ciprofloxacino por cada 100mL)
0,2% (200 mg de Ciprofloxacino por cada 100mL)
0,4% (400mg de Ciprofloxacino por cada 100mL)

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable

INDICACIONES:

medicamento alternativo de segunda o tercera línea en pacientes con infecciones urinarias complicadas y pielonefritis en pacientes pediátricos de 1 a 17 años de edad. agente alternativo en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias sensibles al ciprofloxacino y localizadas en vías respiratorias, aparato genitourinario, tracto gastrointestinal, vías biliares, tejidos blandos y además alternativo en infecciones peritoneales, septicemia y gonorrea.

CONTRAINDICACIONES:

Este medicamento está contraindicado en caso de:

- Hipersensibilidad al ciprofloxacino o a otras fluoroquinolonas, o a cualquiera de los excipientes.
- Administración concomitante de ciprofloxacino y tizanidina.
- Embarazo, lactancia y niños

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Los estudios epidemiológicos informan un mayor riesgo de aneurisma aórtico y disección después de la ingesta de fluoroquinolonas, particularmente en la población de edad avanzada.

Por lo tanto, las fluoroquinolonas solo deben usarse después de una cuidadosa evaluación de riesgo-beneficio y después de considerar otras opciones terapéuticas en pacientes con antecedentes familiares positivos de enfermedad por aneurisma, o en pacientes afectados con aneurisma aórtico preexistente y / o disección aórtica, o en presencia de otros factores o condiciones de riesgo que predisponen a aneurisma aórtico y disección (p. ej., síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos vascular, arteritis de Takayasu, arteritis de células gigantes, enfermedad de Behcet, hipertensión, aterosclerosis conocida).

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En caso de dolor abdominal, de pecho o de espalda repentino, se debe recomendar a los pacientes que consulten inmediatamente a un médico en un departamento de emergencias.

Infecciones graves y/o infecciones causadas por bacterias grampositivas o anaeróbicas

Para el tratamiento de infecciones graves, infecciones estafilocócicas e infecciones relacionadas con bacterias anaeróbicas, debe usarse Ciprofloxacina en combinación con un agente antibacteriano adecuado.

Infecciones por *Streptococcus pneumoniae*:

Ciprofloxacina no se recomienda para el tratamiento de infecciones neumocócicas debido a su eficacia limitada contra *Streptococcus pneumoniae*.

Infecciones del aparato genital:

Las infecciones del aparato genital pueden ser causadas por cepas aisladas de *Neisseria gonorrhoeae* resistentes a las fluoroquinolonas. En caso de infecciones genitales presuntas o corroboradas por *Neisseria gonorrhoeae*, es particularmente importante obtener información local sobre la prevalencia de resistencia al ciprofloxacino y confirmar la susceptibilidad mediante pruebas de laboratorio.

Diarrea del viajero:

La elección de la ciprofloxacina debe tenerse en cuenta la información sobre la resistencia a la ciprofloxacina en los patógenos relevantes en los países visitados.

Infecciones de huesos y articulaciones:

La ciprofloxacina debe usarse en combinación con otros agentes antimicrobianos, según los resultados de la documentación microbiológica.

Ántrax por inhalación:

El uso en humanos se basa en datos de susceptibilidad in vitro y en datos experimentales en animales junto con datos humanos limitados. Los médicos

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratantes deben consultar los documentos de consenso nacionales y / o internacionales sobre el tratamiento del ántrax.

Trastornos de la visión:

Si la visión se deteriora o se experimenta algún efecto en los ojos, se debe consultar a un oftalmólogo de inmediato.

Niños y adolescentes:

Como ocurre con los medicamentos de este grupo, se ha demostrado que el ciprofloxacino produce artropatía en las articulaciones que soportan peso en los animales inmaduros (consulte “*Eventos adversos*”). El análisis de los datos de seguridad disponibles sobre el ciprofloxacino entre pacientes menores de 18 años, la mayoría de los cuales padecían fibrosis quística, no demostró ningún indicio de daño cartilaginoso ni articular relacionado con el medicamento. No se ha investigado el uso del Ciprofloxacina en indicaciones distintas a la exacerbación pulmonar aguda de la fibrosis quística causada por infecciones de *Pseudomonas aeruginosa* (niños de 5 a 17 años), infecciones complicadas de las vías urinarias y pielonefritis por *Escherichia coli* (niños de 1 a 17 años) y carbunco por inhalación (posterior a la exposición). En otras indicaciones, la experiencia clínica es limitada.

Infecciones broncopulmonares en la fibrosis quística:

Los ensayos clínicos han incluido niños y adolescentes de 5 a 17 años. Se dispone de una experiencia más limitada en el tratamiento de niños entre 1 y 5 años de edad.

Infecciones complicadas del tracto urinario y pielonefritis:

El tratamiento con ciprofloxacina para las infecciones del tracto urinario debe considerarse cuando no se pueden usar otros tratamientos, y debe basarse en los resultados de la documentación microbiológica. Los ensayos clínicos han incluido niños y adolescentes de 1 a 17 años.

Otras infecciones graves específicas:

Otras infecciones graves de acuerdo con la guía oficial, o después de una cuidadosa evaluación de riesgo-beneficio cuando no se pueden usar otros tratamientos, o

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



después de la falta de terapia convencional y cuando la documentación microbiológica puede justificar el uso de ciprofloxacina.

El uso de ciprofloxacina para infecciones graves específicas distintas a las mencionadas anteriormente no se ha evaluado en ensayos clínicos y la experiencia clínica es limitada. En consecuencia, se recomienda precaución al tratar a pacientes con estas infecciones.

Hipersensibilidad:

En algunos casos, pueden presentarse hipersensibilidad y reacciones alérgicas después de administrar una dosis única estas reacciones deben notificarse de inmediato a un médico.

Tendinitis y ruptura de tendón:

Puede presentarse tendinitis y rotura de tendones (especialmente el tendón de Aquiles), en ocasiones bilateral, con el uso Ciprofloxacina, incluso en el lapso de las primeras 48 horas de tratamiento. Se han reportado casos hasta varios meses después de la finalización de la terapia.

Puede aumentar el riesgo de tendinopatía en pacientes de edad avanzada, durante la actividad física extenuante, o en pacientes que reciben tratamiento concomitante con corticosteroides, en pacientes con insuficiencia renal y con trasplantes de órganos sólidos

Si aparece algún signo de tendinitis (por ejemplo, hinchazón dolorosa, inflamación), se consultará a un médico y se suspenderá el tratamiento antibiótico. Se procurará mantener la extremidad afectada en reposo y evitar el ejercicio físico inadecuado (de lo contrario, puede aumentar el riesgo de rotura tendinosa). Ciprofloxacina debe usarse con precaución en los pacientes con antecedentes de trastornos tendinosos relacionados con el tratamiento con fluoroquinolonas.

Fotosensibilidad:

Se ha demostrado que el ciprofloxacino produce reacciones de fotosensibilidad. Los pacientes tratados con Ciprofloxacina deben evitar la exposición directa a luz solar excesiva o a las radiaciones UV. La terapia se debe suspender en caso de fotosensibilización (es decir, reacciones cutáneas parecidas a la quemadura solar).

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Convulsiones:

Se sabe que Ciprofloxacina, al igual que otras fluoroquinolonas, desencadena convulsiones o reduce el umbral convulsivo. En pacientes epilépticos o que hayan padecido trastornos previos del sistema nervioso central (SNC) (por ejemplo, disminución del umbral de convulsiones, antecedentes convulsivos, disminución del flujo sanguíneo cerebral, alteraciones de la estructura cerebral o accidente cerebrovascular), Ciprofloxacina solo debe usarse cuando los efectos beneficiosos del tratamiento superen los riesgos, dado que estos pacientes están en riesgo debido a posibles eventos adversos en el SNC. Se ha informado de casos de estado epiléptico. Si ocurren convulsiones, se deberá interrumpir la administración de Ciprofloxacina.

Reacciones psiquiátricas:

Es posible que aparezcan reacciones psiquiátricas incluso después de la primera administración de fluoroquinolonas, incluido Ciprofloxacina. En casos infrecuentes, la depresión o las reacciones psicóticas pueden progresar a ideas o pensamientos suicidas y a conductas autolesivas, como intento de suicidio o suicidio consumado. Si se presenta depresión, reacciones psicóticas, pensamientos o comportamiento relacionados con suicidio, se debe interrumpir la administración de Ciprofloxacina e implementar medidas adecuadas.

Trastornos cardíacos:

Ciprofloxacina está asociado con casos de prolongación del intervalo. Dado que las mujeres tienden a presentar un intervalo QTc inicial más prolongado que el de los hombres, pueden ser más sensibles a los medicamentos que prolongan el intervalo QTc. Los pacientes de edad avanzada también pueden ser más susceptibles a los efectos sobre el intervalo QT asociados con los medicamentos. Se debe actuar con precaución al administrar Cipro® con medicamentos concomitantes que pueden resultar en una prolongación del intervalo QT (por ejemplo, antiarrítmicos de las clases IA o III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos) o en pacientes con factores de riesgo de prolongación del intervalo QT o de taquicardia ventricular polimorfa (por ejemplo, síndrome de intervalo QT prolongado congénito; desequilibrio electrolítico no corregido, como hipocalemia o hipomagnesemia; y cardiopatías como insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio o bradicardia).

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En casos muy infrecuentes, las reacciones anafilácticas o anafilactoides pueden progresar hacia un choque que pone en riesgo a la vida, en algunos casos, después de la primera administración. En estos casos debe suspenderse el uso de Ciprofloxacina y se requiere tratamiento médico (por ejemplo, tratamiento del choque).

Disglucemia:

Al igual que con todas las quinolonas, se han notificado alteraciones en la glucosa en sangre, incluidas hipoglucemia e hiperglucemia, generalmente en pacientes diabéticos que reciben tratamiento concomitante con un agente hipoglucemiante oral (p. Ej., Glibenclamida) o con insulina. Se han reportado casos de coma hipoglucémico. En pacientes diabéticos, se recomienda un control cuidadoso de la glucosa en sangre.

Aparato gastrointestinal:

En caso de diarrea intensa y persistente durante o después del tratamiento, se debe consultar a un médico, pues este síntoma podría ocultar una enfermedad intestinal grave (colitis pseudomembranosa potencialmente mortal con posible desenlace mortal) que requiere tratamiento inmediato. En tales casos, debe suspenderse el uso de Ciprofloxacina e iniciar la terapia adecuada (por ejemplo, vancomicina por vía oral, 250 mg, 4 veces al día). Los medicamentos que inhiben el peristaltismo están contraindicados en esta situación.

Sistema renal y urinario:

Se ha informado de cristaluria relacionada con el uso de ciprofloxacina. Los pacientes que reciben ciprofloxacina deben estar bien hidratados y se debe evitar la alcalinidad excesiva de la orina.

Insuficiencia renal:

Dado que la ciprofloxacina se excreta ampliamente sin cambios a través de la vía renal, es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal para evitar un aumento de las reacciones adversas al fármaco debido a la acumulación de ciprofloxacina.

Sistema hepatobiliar:

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha informado de casos de necrosis hepática e insuficiencia hepática potencialmente mortal con Ciprofloxacina. En caso de presentarse signos o síntomas de hepatopatía (como anorexia, ictericia, orina oscura, prurito o sensibilidad abdominal), debe interrumpirse el tratamiento.

A veces se observa un aumento pasajero de las transaminasas o de la fosfatasa alcalina o una ictericia colestásica, sobre todo entre pacientes con daño hepático previo tratados con Ciprofloxacina.

Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa:

Se han notificado reacciones hemolíticas con ciprofloxacino en pacientes con glucosa-6-fosfato.

Deficiencia de deshidrogenasa:

Se debe evitar la ciprofloxacina en estos pacientes a menos que se considere que el beneficio potencial es mayor que el riesgo potencial. En este caso, se debe controlar la posible aparición de hemólisis .

Resistencia:

Durante o después de un curso de tratamiento con ciprofloxacina, las bacterias que demuestran resistencia a la ciprofloxacina pueden aislarse, con o sin una sobreinfección clínicamente aparente. Puede haber un riesgo particular de seleccionar bacterias resistentes a la ciprofloxacina durante períodos prolongados de tratamiento y al tratar infecciones nosocomiales y / o infecciones causadas por especies de Staphylococcus y Pseudomonas.

Citocromo P450:

El ciprofloxacino es, como se sabe, un inhibidor moderado de las enzimas 1A2 del CYP450. Se debe prestar especial atención al administrar simultáneamente otros medicamentos metabolizados por la misma vía enzimática (por ejemplo, teofilina, metilxantinas, cafeína, duloxetina, ropinirol, clozapina, olanzapina, agomelatina). La inhibición de la depuración metabólica de estos medicamentos por el ciprofloxacino podría aumentar sus concentraciones plasmáticas y, con ello, los eventos adversos específicos de cada medicamento.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Como con todas las fluoroquinolonas, se han reportado trastornos en la glicemia, incluyendo la hipoglicemia como la hiperglicemia con Ciprofloxacina. En pacientes tratados con Ciprofloxacina, la disglucemia ocurrió predominantemente en pacientes diabéticos de edad avanzada con tratamiento concomitante con hipoglicemiantes orales (p. ej. sulfonilurea) o con insulina. Se recomienda vigilar cuidadosamente la glicemia en pacientes diabéticos.

Metotrexato:

No se recomienda el uso concomitante de ciprofloxacina con metotrexato

Miastenia gravis:

Ciprofloxacina debe usarse con precaución en pacientes con miastenia grave, ya que los síntomas pueden exacerbarse.

Neuropatía periférica:

En pacientes que reciben fluoroquinolonas, incluido Ciprofloxacina, se ha informado de casos de polineuropatía sensorial o sensoriomotora que provocaron parestesias, hipoestesias, disestesias o debilidad. Se debe recomendar a los pacientes en terapia con Ciprofloxacina que informen a su médico antes de continuar el tratamiento si aparecen síntomas de neuropatía, tales como dolor, ardor, hormigueo, entumecimiento o debilidad.

Reacción en el lugar de la inyección:

Se han informado reacciones en el lugar de la inyección intravenosa con la administración intravenosa de Ciprofloxacina (consulte “*Eventos adversos*”). Estas reacciones son más frecuentes si el tiempo de infusión es de 30 minutos o menos y pueden aparecer como reacciones locales de la piel que se resuelven rápidamente una vez que se complete la infusión. La administración intravenosa subsiguiente no está contraindicada a menos que las reacciones recurran o empeoren.

Interacción con los análisis:

El ciprofloxacino en concentraciones *in vitro* puede interferir con las pruebas de cultivo de *Mycobacterium tuberculosis* al suprimir la proliferación bacteriana, lo que

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



causa resultados de falso negativo en las muestras de pacientes en tratamiento con Ciprofloxacina.

Embarazo y lactancia

Embarazo:

Los datos, que están disponibles a partir del uso de ciprofloxacino en mujeres embarazadas, no indican malformaciones ni toxicidad fetal o neonatal. Los estudios con animales no indican toxicidad reproductiva. Sobre la base de estudios con animales, no puede descartarse que el medicamento podría dañar el cartílago articular del organismo inmaduro de un feto, por lo tanto, no se recomienda el uso de Ciprofloxacina durante el embarazo.

En estudios con animales no se ha detectado ningún indicio de efectos teratogénicos (malformaciones).

Lactancia:

El ciprofloxacino se excreta en la leche materna. Debido al riesgo potencial de daño articular, no se recomienda el uso de Ciprofloxacino durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas:

Las fluoroquinolonas, entre ellas el ciprofloxacino, pueden deteriorar la capacidad del paciente para operar maquinarias o conducir vehículos, debido a las reacciones del SNC. Esto ocurre especialmente si el medicamento se combina con alcohol.

VIA DE ADMINISTRACIÓN: Intravenosa

POSOLOGIA Y GRUPO ETARIO

La dosis depende de la indicación, la gravedad y el sitio de la infección, la sensibilidad de los gérmenes en cuestión a la ciprofloxacina, la función renal del paciente y el peso del niño y el adolescente.

La duración del tratamiento depende de la gravedad de la enfermedad y del curso clínico y bacteriológico.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Después de iniciar el tratamiento intravenoso, se puede considerar un relevo oral en forma de tabletas o suspensión dependiendo del contexto clínico y la opinión del médico. Luego se implementará lo antes posible.

En caso de afectación grave o si el paciente no puede tragar las tabletas (por ejemplo, pacientes alimentados por sonda), se recomienda comenzar el tratamiento con administración intravenosa de ciprofloxacina hasta el relevo oral es posible.

El tratamiento de infecciones causadas por ciertos gérmenes (p. Ej., *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* o estafilococos) puede requerir dosis más altas de ciprofloxacina, así como la administración concomitante de otros agentes antibacterianos adecuados.

El tratamiento de ciertas infecciones (por ejemplo, infecciones ginecológicas superiores, infecciones intraabdominales, infecciones en pacientes neutropénicos e infecciones osteoarticulares) puede requerir la administración concomitante de otros agentes antibacterianos apropiados para el germen involucrado.

En adultos

Indicaciones		Dosis diaria en mg	Duración total del tratamiento (incluido el cambio a la terapia oral lo antes posible)
Infecciones del tracto respiratorio inferior		400 mg dos veces al día 400 mg 3 veces / día	7-14 días
Infecciones del tracto respiratorio superior	Exacerbaciones agudas de sinusitis crónica	400 mg dos veces al día 400 mg 3 veces / día	7-14 días
	Otitis media purulenta crónica	400 mg dos veces al día 400 mg 3 veces / día	7-14 días
	Otitis externa maligna	400 mg 3 veces / día	28 días a 3 meses

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infecciones del tracto urinario (ver sección 4.4)	Pielonefritis complicada y no complicada	400 mg dos veces al día 400 mg 3 veces / día	De 7 a 21 días, puede continuar por más de 21 días en algunas circunstancias específicas (como abscesos).
	Prostatitis bacteriana	400 mg dos veces al día 400 mg 3 veces / día	2 a 4 semanas (agudo)
Infecciones del tracto genital	Epididimitis alta de orquídeas e infecciones ginecológicas, incluidas infecciones causadas por cepas susceptibles de <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	400 mg dos veces al día 400 mg 3 veces / día	Al menos 14 días
Infecciones gastrointestinales e intraabdominales.	Diarrea causada por patógenos bacterianos, incluido <i>Shigella spp.</i> que no sea <i>Shigella dysenteriae</i> tipo 1 y tratamiento empírico de la diarrea severa de los viajeros	400 mg dos veces al día	1 día
	Diarrea causada por <i>Shigella dysenteriae</i> tipo 1	400 mg dos veces al día	5 días
	Diarrea causada por <i>Vibrio cholerae</i>	400 mg dos veces al día	3 días
	Fiebre tifoidea	400 mg dos veces al día	7 días
	Infecciones intraabdominales debido a bacterias Gram negativas	400 mg dos veces al día 400 mg 3 veces / día	5-14 días
Infecciones de la piel y tejidos blandos		400 mg dos veces al día 400 mg 3 veces / día	7-14 días

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infecciones de huesos y articulaciones	400 mg dos veces al día 400 mg 3 veces / día	max. 3 meses
Tratamiento de infecciones o profilaxis de infecciones en pacientes neutropénicos La ciprofloxacina debe administrarse conjuntamente con los agentes antibacterianos apropiados de acuerdo con la guía oficial.	400 mg dos veces al día 400 mg 3 veces / día	La terapia debe continuarse durante todo el período de neutropenia.
La profilaxis posterior a la exposición con ántrax por inhalación y el tratamiento curativo para las personas que requieren tratamiento parenteral La administración del medicamento debe comenzar lo antes posible después de la exposición sospechada o confirmada.	400 mg dos veces al día	60 días desde la confirmación de la exposición a <i>Bacillus anthracis</i>

Población pediátrica

Indicaciones	Dosis diaria en mg	Duración total del tratamiento (incluido el cambio a la terapia oral lo antes posible)
Fibrosis quística	10 mg / kg de peso corporal tres veces al día con un máximo de 400 mg por dosis.	10-14 días
Infecciones complicadas del tracto urinario y pielonefritis	6 mg / kg de peso corporal tres veces al día a 10 mg / kg de peso corporal tres veces al día con un máximo de 400 mg por dosis	10 a 21 días
Tratamiento curativo posterior a la exposición al ántrax por inhalación para personas que requieren tratamiento parenteral La administración del medicamento debe comenzar lo antes posible después de la exposición sospechada o confirmada.	10 mg / kg de peso corporal dos veces al día a 15 mg / kg de peso corporal dos veces al día con un máximo de 400 mg por dosis.	60 días desde la confirmación de la exposición a <i>Bacillus anthracis</i>

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones	Dosis diaria en mg	Duración total del tratamiento (incluido el cambio a la terapia oral lo antes posible)
Otras infecciones severas	10 mg / kg de peso corporal tres veces al día con un máximo de 400 mg por dosis.	Según el tipo de infecciones

En el paciente anciano

En pacientes de edad avanzada, la dosis administrada dependerá de la gravedad de la infección y el aclaramiento de creatinina.

Insuficiencia renal y hepática

Dosis de mantenimiento inicial y recomendada para pacientes con insuficiencia renal:

Aclaramiento de creatinina [ml / min / 1.73 m ²]	Suero de creatinina [μmol / l]	Dosis intravenosa [mg]
> 60	<124	Ver dosis habitual
30-60	124 a 168	200-400 mg cada 12 h
<30	> 169	200-400 mg cada 24 h
Pacientes en hemodiálisis	> 169	200-400 mg cada 24 h (después de la diálisis)
Pacientes en diálisis peritoneal.	> 169	200-400 mg cada 24 h

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.
No se ha estudiado la dosis en niños con insuficiencia renal y / o hepática.

INTERACCIONES

Medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ciprofloxacina, al igual que otras fluoroquinolonas, debe usarse con precaución en pacientes que reciben medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT (por ejemplo, antiarrítmicos de los grupos IA y III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos) (consulte “*Advertencias y precauciones especiales de empleo*”).

Probenecid:

El Probenecid interfiere con la secreción renal del ciprofloxacino. La administración concomitante de medicamentos que contengan probenecid y Ciprofloxacina aumenta las concentraciones séricas del ciprofloxacino.

Tizanidina:

En un estudio clínico en sujetos sanos, se observó un aumento de las concentraciones séricas de tizanidina (aumento de la $C_{máx}$: 7 veces; intervalo: 4 a 21 veces; aumento del AUC: 10 veces, intervalo: 6 a 24 veces) cuando se administra en forma concomitante con ciprofloxacino. El aumento de las concentraciones séricas estuvo asociado con un efecto hipotensivo y sedativo potenciado. (No deben administrarse medicamentos que contengan tizanidina junto con Ciprofloxacina

Teofilina:

La administración concomitante de ciprofloxacino con medicamentos que contengan teofilina puede provocar un aumento no deseado de la concentración sérica de teofilina. Esto puede provocar eventos adversos inducidos por la teofilina. En casos muy infrecuentes, estos eventos adversos pueden ser potencialmente mortales o mortales. Por lo tanto, si no se puede evitar el uso simultáneo de los dos medicamentos, se debe medir la concentración sérica de teofilina y se debe reducir adecuadamente su dosis.

Otros derivados de la xantina:

Con la administración concomitante de ciprofloxacino y productos que contengan cafeína o pentoxifilina (oxpentifilina), se informó de un aumento de las concentraciones séricas de estos derivados de las xantinas.

Fenitoína:

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se observaron alteraciones (disminución o aumento) de los niveles séricos de fenitoína en pacientes que recibían Ciprofloxacina y fenitoína simultáneamente. A fin de evitar la pérdida del control de las convulsiones asociado con la disminución de los niveles de fenitoína, y para prevenir los eventos adversos relacionados con la sobredosis de fenitoína al interrumpir la administración de Ciprofloxacina en pacientes que reciben ambos agentes, se recomienda monitorear la terapia con fenitoína, lo que incluye mediciones de la concentración sérica de fenitoína, durante la administración concomitante de Ciprofloxacina y fenitoína y poco tiempo después de dicha administración.

Metotrexato:

La administración concomitante de Ciprofloxacina puede inhibir el transporte del metotrexato por los túbulos renales, lo que podría aumentar los niveles plasmáticos del metotrexato. Esto podría aumentar el riesgo de desarrollar reacciones tóxicas asociadas con el metotrexato. Por lo tanto, se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes tratados con metotrexato cuando se indique la terapia concomitante con Ciprofloxacina

Antiinflamatorios no esteroides (AINE):

En estudios con animales se ha observado que la combinación de dosis muy altas de fluoroquinolonas (inhibidoras de la girasa) y de ciertos AINE (aunque no el ácido acetilsalicílico) puede provocar convulsiones.

Ciclosporina:

Se ha descrito un aumento pasajero de la concentración sérica de creatinina con la administración simultánea de ciprofloxacina y medicamentos que contienen ciclosporina. Así, con frecuencia (dos veces por semana) es necesario vigilar las concentraciones séricas de creatinina en estos pacientes.

Antagonistas de la vitamina K:

La administración simultánea de Ciprofloxacina con un antagonista de la vitamina K puede aumentar los efectos anticoagulantes de este. El riesgo puede variar según la infección subyacente, la edad y el estado general del paciente, de manera que la contribución del ciprofloxacina al aumento del INR (international normalized ratio) es difícil de evaluar. El INR debe vigilarse con frecuencia durante y poco después de la

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



administración concomitante de ciprofloxacino y un antagonista de la vitamina K (por ejemplo, warfarina, acenocumarol, fenprocumona o fluindiona).

Duloxetina:

En estudios clínicos se ha demostrado que el uso concomitante de duloxetina con inhibidores potentes de la isoenzima 1A2 del CYP450, como la fluvoxamina, puede aumentar los valores del AUC y la $C_{máx}$ de la duloxetina. Aunque no se dispone de datos clínicos sobre la posible interacción con el ciprofloxacino, cabe esperar efectos similares durante la administración concomitante.

Ropinirol:

En un estudio clínico se demostró que el uso concomitante de ropinirol con ciprofloxacino, un inhibidor moderado de la isoenzima 1A2 del CYP450, aumenta la $C_{máx}$ y el AUC del ropinirol en 60% y 84%, respectivamente. Durante la administración concomitante con Ciprofloxacina y poco tiempo después de esta, se recomienda ajustar la dosis según sea necesario, monitoreando los eventos adversos relacionados con el ropinirol.

Lidocaína:

Se ha demostrado que el uso concomitante de medicamentos que contienen lidocaína y ciprofloxacino, un inhibidor moderado de la isoenzima 1A2 del CYP450, en sujetos sanos, reduce en 22% la depuración de la lidocaína administrada por vía intravenosa. Aunque el tratamiento con lidocaína ha sido bien tolerado, la administración concomitante puede dar lugar a una posible interacción con el ciprofloxacino asociada con efectos secundarios.

Clozapina:

Tras la administración concomitante de 250 mg de ciprofloxacino con clozapina durante 7 días, las concentraciones séricas de clozapina y de N-desmetilclozapina aumentaron entre 29% y 31%, respectivamente. Se recomienda vigilancia clínica y ajuste de la dosis de clozapina, según corresponda, durante y poco después de la administración concomitante con Ciprofloxacina.

Sildenafil:

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La $C_{\text{máx}}$ y el AUC de sildenafil aumentaron aproximadamente dos veces en sujetos sanos después de la administración de una dosis oral de 50 mg, en forma concomitante con 500 mg de ciprofloxacino. Por lo tanto, debe tenerse precaución al recetar Ciprofloxacina en forma concomitante con sildenafil, teniendo en cuenta los riesgos y los beneficios.

Agomelatina:

En los estudios clínicos se demostró que la fluvoxamina, como un fuerte inhibidor de la isoenzima 1A2 del CYP450, inhibe de manera notable el metabolismo de la agomelatina, dando como resultado un incremento de 60 veces la exposición a la agomelatina. Aunque no hay datos clínicos disponibles para una posible interacción con ciprofloxacino, un inhibidor moderado de 1A2 del CYP450, pueden esperarse efectos similares tras la administración concomitante

Zolpidem:

La administración concomitante del ciprofloxacino puede incrementar los niveles plasmáticos de zolpidem, por lo que no se recomienda el uso concomitante.

Metoclopramida:

La metoclopramida acelera la absorción de ciprofloxacina (oral), lo que resulta en un tiempo más corto para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas. No se observó ningún efecto sobre la biodisponibilidad de ciprofloxacina.

Omeprazol:

La administración concomitante de medicamentos que contienen ciprofloxacino y omeprazol da como resultado una ligera reducción de la $C_{\text{máx}}$ y el AUC de ciprofloxacino.

Glibenclamida:

En casos particulares, la administración concurrente de medicamentos que contienen ciprofloxacina y glibenclamida puede intensificar la acción de la glibenclamida (hipoglucemia).

REACCIONES ADVERSAS

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento más comúnmente informadas son náuseas, diarrea, vómitos, elevaciones transitorias de las transaminasas, erupción cutánea y reacciones en el sitio de inyección e infusión.

Los efectos secundarios informados en ensayos clínicos y después de la comercialización de CIPROFLOXACINA se enumeran a continuación por frecuencia. El análisis de frecuencia tiene en cuenta la administración tanto oral como intravenosa de ciprofloxacina.

<u>Sistema de clasificación de órganos</u>	Frecuente ≥ 1/100 a <1/10	Poco común ≥ 1/1000 a <1/100	Rara ≥ 1/10 0 0 0 a <1/1000	Muy rara <1 / 10,000	Frecuencia no conocida (no pueden estimarse los datos)
Infecciones e infestaciones		Superinfecciones micóticas			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Eosinofilia	Leucopenia , Anemia, Neutropenia, Leucocitosis Trombocitopenia, Trombocitosis	Anemia hemolítica, Agranulocitosis (potencialmente mortal), Pancitopenia (potencialmente mortal), Depresión de la médula ósea (potencialmente mortal)	

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<u>Sistema de clasificación de órganos</u>	Frecuente $\geq 1/100$ a $<1/10$	Poco común $\geq 1/1000$ a $<1/100$	Rara $\geq 1/10000$ a $<1/1000$	Muy rara $<1 / 10,000$	Frecuencia no conocida (no pueden estimarse los datos)
Trastornos del sistema inmunitario			Reacción alérgica, edema alérgico / angioedema	Reacción anafiláctica, Choque anafiláctico (potencialmente mortal), Reacción sérica parecida a una enfermedad	
Desordenes endocrinos					Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH)
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Disminución del apetito	Hiperglucemia Hipoglicemia		

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<u>Sistema de clasificación de órganos</u>	Frecuente $\geq 1/100$ a $<1/10$	Poco común $\geq 1/1000$ a $<1/100$	Rara $\geq 1/10000$ a $<1/1000$	Muy rara $<1 / 10,000$	Frecuencia no conocida (no pueden estimarse los datos)
Afecciones psiquiátricas		Hiperactividad / agitación psicomotora	Confusión y desorientación, reacción de ansiedad, sueños anormales, depresión (que potencialmente culmina en ideas / pensamientos suicidas o intentos de suicidio y suicidio completo) Alucinaciones	Reacciones psicóticas (que potencialmente culminan en ideas / pensamientos suicidas o intentos de suicidio y suicidio completo)	Manía, incluyendo hipomanía

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<u>Sistema de clasificación de órganos</u>	Frecuente ≥ 1/100 a <1/10	Poco común ≥ 1/1000 a <1/100	Rara ≥ 1/10 0 0 0 a <1/1000	Muy rara <1 / 10,000	Frecuencia no conocida (no pueden estimarse los datos)
Afecciones del sistema nervioso*		Dolor de cabeza, mareos, trastornos del sueño, trastornos del gusto.	Parestesia y disestesia, hipoestesia , temblor, convulsiones (incluido el estado epiléptico)	Migraña, coordinación perturbada, alteración de la marcha, trastornos del nervio olfatorio, hipertensión intracraneal y seudotumor cerebral. pseudo- cerebral	Neuropatía periférica y polineuropatía
Trastornos oculares *			Trastornos visuales (por ejemplo, diplopía)	Distorsión de la visión del color.	
Trastornos del oído y del laberinto *			Tinnitus, hipoacusia / trastornos cardíacos con discapacidad auditiva		

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<u>Sistema de clasificación de órganos</u>	Frecuente $\geq 1/100$ a $<1/10$	Poco común $\geq 1/1000$ a $<1/100$	Rara $\geq 1/10000$ a $<1/1000$	Muy rara $<1 / 10,000$	Frecuencia no conocida (no pueden estimarse los datos)
Trastornos cardíacos			Taquicardia		Arritmia ventricular y depointes de torsades (informados predominantemente en pacientes con factores de riesgo de prolongación del intervalo QT), ECGQT prolongado
Trastornos vasculares			Vasodilatación Hipotensión Sincope	Vasculitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.			Disnea incluyendo condición asmática)		
Trastornos gastrointestinales	Nauseas y Diarrea	Vómito Dolor gastrointestinal y abdominal Dispepsia Flatulencia	Colitis asociada con antibióticos (potencialmente mortal en casos muy raros)	Pancreatitis	

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<u>Sistema de clasificación de órganos</u>	Frecuente ≥ 1/100 a <1/10	Poco común ≥ 1/1000 a <1/100	Rara ≥ 1/10 0 0 0 a <1/1000	Muy rara <1 / 10,000	Frecuencia no conocida (no pueden estimarse los datos)
Trastornos hepatobiliares		Incremento en transaminasa s Incremento de bilirrubina	Insuficiencia hepática, ictericia colestática, hepatitis	Necrosis hepática (muy raramente progresa a insuficiencia hepática potencialmente mortal)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea Prurito Urticaria	Reacciones de fotosensibilidad	Petequias, eritema multiforme, eritema nodoso, síndrome de Stevens- Johnson (potencialmente mortal), necrólisis epidérmica tóxica (potencialmente mortal)	Pustulosis exantematos a aguda generalizada (AGEP), Reacción farmacológica a con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<u>Sistema de clasificación de órganos</u>	Frecuente ≥ 1/100 a <1/10	Poco común ≥ 1/1000 a <1/100	Rara ≥ 1/10 0 0 0 a <1/1000	Muy rara <1 / 10,000	Frecuencia no conocida (no pueden estimarse los datos)
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseo *		Dolor musculoesquelético (por ejemplo, dolor en las extremidades, dolor de espalda, dolor en el pecho), artralgia	Artritis por mialgia, aumento del tono muscular y calambres	Debilidad muscular, tendinitis, ruptura del tendón (predominantemente tendón de Aquiles), exacerbación de los síntomas de miastenia gravis	
Trastornos urinarios y renales		Insuficiencia renal	insuficiencia renal, hematuria, cristaluria, nefritis tubulointersticial		
Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio	Reacciones en el lugar de inyección e infusión (solo administración intravenosa)	Fiebre Astenia	Edema Sudoración (Hiperhidrosis)		

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<u>Sistema de clasificación de órganos</u>	Frecuente ≥ 1/100 a <1/10	Poco común ≥ 1/1000 a <1/100	Rara ≥ 1/10 0 0 0 a <1/1000	Muy rara <1 / 10,000	Frecuencia no conocida (no pueden estimarse los datos)
Investigacion		Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Aumento de amilasa		Aumento de la proporción normalizada internacional (en pacientes tratados con antagonista de la vitamina K

* Casos muy raros de efectos indeseables graves y persistentes (que duran varios meses o años), incapacitantes y potencialmente irreversibles, que afectan varios sistemas de órganos sensoriales, a veces múltiples (en particular efectos como tendinitis, rotura de tendones, artralgia, dolor en las extremidades, trastornos de la marcha, neuropatía asociada con parestesia, depresión, fatiga, deterioro de la memoria, trastornos del sueño y audición, visión, gusto y olfato) en combinación con el uso de quinolonas y fluoroquinolonas, a veces independientemente de los factores de riesgo preexistentes.

Los siguientes efectos secundarios son más comunes en pacientes que reciben terapia intravenosa o para quienes se ha iniciado una terapia secuencial (IV/oral):

Frecuente	Vómitos, elevación transitoria de transaminasas, erupción cutánea.
Raro	Trombocitopenia, trombocitemia, confusión y desorientación, alucinaciones, parestesia y disestesia, convulsiones, mareos, trastornos visuales, sordera, taquicardia, vasodilatación, hipotensión, insuficiencia hepática transitoria, ictericia colestática, insuficiencia renal, edema.
Raro	Pancitopenia, aplasia de la médula espinal, shock anafiláctico, reacciones psicóticas, migraña, trastornos olfativos, discapacidad auditiva, vasculitis, pancreatitis, necrosis hepática, petequias, ruptura de tendones

En niños

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La incidencia de artropatías mencionadas anteriormente se refiere a los datos recopilados en estudios en adultos. En niños, las artropatías se notifican con frecuencia.

Sobredosis

Después de una sobredosis de 12 g, se han descrito síntomas leves de toxicidad. Se ha informado insuficiencia renal aguda después de una sobredosis aguda de 16 g.

Los síntomas de una sobredosis son los siguientes: mareos, temblores, dolor de cabeza, astenia, convulsiones, alucinaciones, confusión, molestias abdominales, insuficiencia renal y hepática, así como cristaluria y hematuria. Se ha descrito toxicidad renal reversible.

Además de las medidas de emergencia estándar, por ejemplo, el lavado gástrico seguido de la administración de carbón medicinal, se recomienda controlar la función renal, en particular el pH de la orina, y acidificar si es necesario para evitar la cristaluria. Los pacientes deben beneficiarse de una hidratación adecuada. Los antiácidos que contienen calcio o magnesio pueden teóricamente reducir la absorción de ciprofloxacina en caso de sobredosis.

La hemodiálisis o la diálisis peritoneal solo eliminan la ciprofloxacina en pequeñas cantidades (<10%).

En caso de sobredosis, se debe iniciar un tratamiento sintomático. La monitorización del ECG debe realizarse debido a una posible prolongación del intervalo QT.

CONDICION DE VENTA
Con fórmula facultativa

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

3.1.13.3. (XYLOCAINA) LIDOCAINA CLOROHIDRATO + EPINEFRINA BITARTRATO

Radicado : 20191204717

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.

3.1.13.4. TETRAFLUOROBORATO DE [TETRAKIS (2-METOXI ISOBUTIL ISONITRILO)] COBRE (I)

Expediente : 20059097

Radicado : 20191197185

Fecha : 08/10/2019

Interesado : Quirúrgicos Ltda / Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

CONCEPTO: La presente unificación aplica para los productos con principio activo TETRAFLUOROBORATO DE [TETRAKIS (2-METOXI ISOBUTIL ISONITRILO)] COBRE (I), en la siguiente presentación y forma farmacéutica:

Concentración:

Cada vial contiene 1 mg de Tetrafluoroborato de [Tetrakis (2-Metoxi Isobutil Isonitrilo)] Cobre (I)

Forma farmacéutica:

Polvo Liofilizado

INDICACIONES

Después de la reconstitución con solución inyectable de pertecnetato (99mtc) de sodio, la solución de tecnecio (99mtc) sestamibi obtenida está indicada para:

- **Gammagrafía miocárdica de perfusión.**

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





- **Detección y localización de enfermedad arterial coronaria y de infarto de miocardio.**
- **Evaluación de la función ventricular global técnica de primer paso para la determinación de la fracción de eyección y/o tomografía sincronizada (gated-spect) con ecg, para la evaluación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, y los volúmenes y motilidad regional de la pared del ventrículo izquierdo.**
- **Mamografía isotópica para la detección del cáncer de mama sospechado detección del cáncer de mama sospechado cuando la mamografía resulta no concluyente, poco adecuada o indeterminada.**
- **Localización de tejido paratiroideo hiperfuncionante en pacientes con hiperparatiroidismo recurrente o persistente, y en pacientes que van a someterse a cirugía de las glándulas paratiroides.**

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de los componentes.

Las contraindicaciones generales asociadas con la ergometría o el estrés farmacológico deben tenerse en cuenta en la gammagrafía miocárdica durante el ejercicio.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Posibilidad de reacciones de hipersensibilidad o reacciones anafilácticas

Si se producen reacciones de hipersensibilidad o reacciones anafilácticas, la administración del medicamento debe interrumpirse de inmediato. Si es necesario, se debe iniciar el tratamiento intravenoso. Para poder tomar medidas de emergencia inmediatas, la medicación necesaria y el equipo de emergencia apropiado (por ejemplo, tubo endotraqueal y respirador) deben estar a la mano.

Relación beneficio-riesgo individual

La exposición a la radiación para cada paciente debe estar justificada por el beneficio esperado. La actividad a administrar no debe ser más alta de lo necesario para obtener la información de diagnóstico.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Insuficiencia renal o hepática

Es necesaria una evaluación cuidadosa del riesgo-beneficio porque es posible una mayor exposición a la radiación en estos pacientes.

Niños y adolescentes

Para información sobre el uso en niños y adolescentes, ver sección de posología. Se requiere una indicación estricta porque la dosis efectiva por MBq es más alta que en adultos.

Preparación del paciente

Los pacientes deben estar bien hidratados antes del examen e instarlos a vaciar la vejiga con la mayor frecuencia posible en las primeras horas después del examen para reducir la exposición a la radiación.

Examen de imagenología del corazón

Si es posible, los pacientes deben dejar de comer al menos 4 horas antes del examen. Se recomienda que los pacientes consuman una pequeña comida grasosa o uno o dos vasos de leche entre cada inyección e imagen. Esto sirve para promover la excreción hepática-biliar de (99mTc) Technetium-Sestamibi, de modo que se puede ver menos actividad hepática en la imagen.

Interpretación de las imágenes con (99mTc) Technetium-Sestamibi Interpretación de la gammagrafía mamaria.

Las lesiones mamarias con un diámetro de menos de 1 cm pueden no ser todas detectables con una centellografía mamaria porque la sensibilidad de (99mTc) Technetium-Sestamibi para detectar estas lesiones es baja. Un resultado negativo no descarta el cáncer de seno, especialmente con una lesión tan pequeña.

Después del examen

Se debe restringir el contacto cercano con niños pequeños y mujeres embarazadas durante las primeras 24 horas después de la inyección.

Advertencias especiales

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para la gammagrafía miocárdica durante el ejercicio, deben tenerse en cuenta las contraindicaciones generales y las medidas de precaución asociadas con la ergometría o el estrés farmacológico.

Los agentes radiofarmacéuticos solo deben ser utilizados por personal calificado con la autorización apropiada para el uso y la manipulación de radionucleidos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Si es necesario administrar medicamentos radiactivos a mujeres en edad fértil, es importante determinar si esta mujer está embarazada o no. Cualquier mujer que haya perdido la menstruación debe considerarse embarazada hasta que se demuestre lo contrario. Si hay dudas sobre un posible embarazo (si no hay un período menstrual, si el período menstrual es muy irregular, etc.), a la paciente siempre se le debe ofrecer métodos de examen alternativos que no utilicen radiación ionizante (si existe).

Embarazo

Los estudios de radionúclidos en mujeres embarazadas también implican la exposición a la radiación del feto. Por lo tanto, solo se pueden realizar exámenes absolutamente necesarios durante el embarazo, en los cuales el beneficio esperado es mucho mayor que el riesgo asumido por la madre y el feto.

Lactancia

Antes de usar un medicamento radioactivo en una madre que amamanta, debe considerarse si el examen puede posponerse hasta el final de la lactancia y si se ha elegido el medicamento radiactivo más apropiado, teniendo en cuenta la excreción de radiactividad en la leche materna.

En los casos en que el uso de un medicamento radioactivo es esencial, la lactancia materna debe suspenderse durante al menos 24 horas y la leche materna que ha sido extraída debe descartarse.

El contacto cercano con niños pequeños debe restringirse durante este período.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fertilidad

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Sestamibi tiene una influencia nula o insignificante en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

DOSIFICACIÓN Y GRUPO ETARIO:

Este producto es solo para administración intravenosa.

Debido al daño potencial a los tejidos, se debe evitar estrictamente la inyección extravascular de este producto radiactivo.

Adultos y personas mayores

El rango de actividad recomendado para la administración intravenosa a un paciente adulto de peso corporal promedio (70 kg) es:

Gammagrafía de perfusión miocárdica: 400-900 MBq

Evaluación de la función ventricular global: 600-800 MBq como inyección en bolo

Para el diagnóstico de cardiopatía isquémica se requieren dos inyecciones (estrés y reposo) para diferenciar la captación miocárdica reducida de forma transitoria.

El rango de actividad recomendado para el diagnóstico de cardiopatía isquémica según la guía de procedimiento europea es:

- Protocolo de dos días: 600-900 MBq / estudio
- Protocolo de un día: 400-500 MBq para la primera inyección, tres veces más para la segunda inyección.

No se debe administrar más de un total de 2000 MBq para un protocolo de un día y 1800 MBq para un protocolo de dos días. Para un protocolo de un día, las dos inyecciones (estrés y descanso) se deben realizar al menos con dos horas de diferencia, pero se pueden realizar en cualquier orden. Después de la inyección de estrés, se debe alentar el ejercicio durante un minuto adicional (si es posible).

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para el diagnóstico de infarto de miocardio, una inyección en reposo puede ser suficiente.

Se debe justificar la inyección de actividades mayores que los DRL locales (niveles de referencia de diagnóstico).

Gamagrafía mamaria para la detección de sospecha de cáncer de mama: 700-1000 MBq inyectados como un bolo en el brazo opuesto a la lesión.

Localización del tejido paratiroideo hiperfuncionante: 200-700 MBq inyectados como un bolo (la actividad utilizada debe ser en todos los casos tan baja como sea razonablemente práctica).

La actividad típica es de 500 a 700 MBq.

Insuficiencia renal

La actividad a utilizar debe sopesarse cuidadosamente, ya que es posible una mayor exposición a la radiación en estos pacientes.

Insuficiencia hepática

En general, la actividad en pacientes con insuficiencia hepática debe evaluarse con precaución, generalmente comenzando en el extremo inferior del rango de dosis.

Niños y adolescentes

El uso en niños y adolescentes debe sopesarse cuidadosamente en función de la necesidad clínica y teniendo en cuenta el equilibrio beneficio / riesgo en este grupo de pacientes. Las actividades que se administrarán a niños y adolescentes se pueden calcular de acuerdo con las recomendaciones de la tabla de dosificación pediátrica de la Sociedad Europea de Medicina Nuclear (EANM); La actividad que se administrará a niños y adolescentes se puede calcular multiplicando una actividad básica (para fines de cálculo) por un factor dependiente del peso que figura en la tabla a continuación.

$A \text{ [MBq] administrado} = \text{actividad básica} \times \text{factor}$

La actividad básica para su uso como diagnóstico de cáncer es de 63 MBq.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para las imágenes cardíacas con el protocolo de 2 días, las actividades básicas mínimas y máximas son 42 MBq y 63 MBq tanto en estrés como en reposo.

La actividad básica para el protocolo de imagen cardíaca de 1 día es de 28 MBq para el descanso y 84 MBq para el estrés.

La actividad mínima para los exámenes de imágenes es de 80 MBq.

Peso (Kg)	Factor	Peso (Kg)	Factor	Peso (Kg)	Factor
3	1	22	5,29	42	9,14
4	1,14	24	5,71	44	9,57
6	1,71	26	6,14	46	10
8	2,14	28	6,43	48	10,29
10	2,71	30	6,86	50	10,71
12	3,14	32	7,29	52-54	11,29
14	3,57	34	7,72	56-58	12
16	4	36	8	60-62	12,71
18	4,43	38	8,43	64-66	13,43
20	4,86	40	8,86	68	14

Método de Administración y examen

Gamagrafía de perfusión miocárdica

Si es posible, los pacientes deben ayunar durante al menos cuatro horas antes del estudio. Se recomienda que los pacientes coman una comida rica en grasas o beban un vaso o dos de leche después de cada inyección, antes de la imagen. Esto promoverá la eliminación rápida hepatobiliar del tecnecio (^{99m}Tc) sestamibi, lo que dará como resultado una menor actividad hepática en la imagen.

Las imágenes deben comenzar aproximadamente 60 minutos después de la inyección para permitir el aclaramiento hepatobiliar. Se puede requerir un retraso mayor para las imágenes en reposo y para el estrés con vasodilatadores solos debido al riesgo de una mayor actividad subdiafragmática de ^{99m}Tc . No hay evidencia de cambios significativos en la concentración o redistribución del marcador miocárdico,

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



por lo tanto, es posible obtener imágenes hasta 6 horas después de la inyección. La prueba se puede hacer en un protocolo de uno o dos días.

Preferiblemente, las imágenes tomográficas (SPECT) con o sin activación de ECG deben realizarse de acuerdo con las pautas internacionales actuales.

Gamagrafía mamaria

El producto se administra en una vena del brazo contralateral a la mama con la sospecha de anormalidad. Si la enfermedad es bilateral, la inyección se administra idealmente en una vena dorsal del pie.

La imagen del seno se inicia de manera óptima 5 a 10 minutos después de la inyección con el paciente en posición prono con el pecho colgando libremente. Se debe obtener una imagen lateral de 10 minutos del seno sospechoso de contener cáncer con la cara de la cámara lo más cerca posible del seno.

Luego, se debe reposicionar a la paciente para que el seno contralateral esté pendiente y se debe obtener una imagen lateral del mismo. Luego se puede obtener una imagen supina anterior con los brazos de la paciente detrás de la cabeza.

Gamagrafía paratiroidea

La adquisición depende del protocolo elegido. Los estudios más utilizados son las técnicas de doble fase y / o sustracción, que pueden realizarse juntas.

- **Técnica de sustracción de la actividad de la tiroides:** para visualizar la paratiroides, primero se puede administrar pertecnetato (99mTc) o yodo (123I), seguido de sestamibi de tecnecio (99mTc) o sestamibi de tecnecio (99mTc), seguido de pertecnetato (99mTc). Cuando se usa yodo (123I), se administran de 10 a 20 MBq de yodo oral (123I). Cuatro horas después de la administración de 123I, se obtienen imágenes del cuello y el tórax. Después de la adquisición de imágenes de yodo (123I), se inyectan 185 a 370 MBq de tecnecio (99mTc) sestamibi y las imágenes se adquieren 10 minutos después de la inyección en doble adquisición con 2 picos de energía gamma (140 keV para tecnecio (99mTc) y 159 keV para yodo (123I)). Cuando se usa el pertecnetato (99mTc) para visualizar la paratiroides, se inyectan 40-150 MBq de pertecnetato de sodio (99mTc) y se obtienen imágenes del cuello y el tórax 30 minutos después. Luego se inyectan 185-370 MBq de tecnecio (99mTc) sestamibi y se adquiere una segunda adquisición de imágenes 10 minutos después.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Estudio de doble fase:** Se inyectan 350-1000MBq de tecnecio (^{99m}Tc) sestamibi. Se obtienen imágenes de recuento alto tempranas (10 minutos después de la inyección) y tardías (1,5-2,5 h después de la inyección).

En caso de insuficiencia renal, se puede aumentar la exposición a la radiación ionizante. Esto debe tenerse en cuenta al calcular la actividad a administrar.

En general, la selección de actividad para pacientes con una función hepática disminuida debe ser cautelosa, generalmente comenzando en el extremo inferior del rango de dosificación

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: INTRAVENOSA

Interacciones:

Los medicamentos que afectan la función del miocardio y / o el flujo sanguíneo pueden causar resultados falsos negativos en el diagnóstico de enfermedad arterial coronaria. Por esta razón, la medicación concomitante debe tenerse en cuenta al interpretar los resultados del examen gammagráfico.

Los betabloqueantes y los bloqueadores de los canales de calcio en particular reducen el consumo de oxígeno y, por lo tanto, influyen en la perfusión. Los betabloqueantes también inhiben los aumentos de la frecuencia cardíaca y la presión arterial durante el ejercicio. Por lo tanto, si el paciente toma estos medicamentos deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados de los exámenes de centellografía.

Se deben seguir las recomendaciones de las pautas aplicables para las pruebas de esfuerzo ergométricas o farmacológicas.

Si se utiliza el método de sustracción en el examen de imágenes del tejido paratiroideo con hiperfunción, se debe esperar que la calidad de las imágenes de la tiroides disminuya o que la sustracción sea incluso imposible si se han utilizado recientemente los agentes de contraste radiológico que contienen yodo, medicamentos para el tratamiento de la hipofunción o la hiperfunción de la tiroides u otros medicamentos.

Reacciones adversas:

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las siguientes categorías se utilizan para la frecuencia de los efectos secundarios:
Muy frecuentes ($\geq 1 / 10$) **Frecuentes** ($\geq 1 / 100$ a $< 1/10$) **Poco frecuentes** ($\geq 1 / 1000$ a $< 1/100$) **Raras** ($\geq 1 / 10,000$ a $< 1/1000$) **Muy raras** ($< 1 / 10,000$) **Desconocido** (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Trastornos del sistema inmunitario: **Raras:** reacciones de hipersensibilidad severas como disnea, hipotensión, bradicardia, astenia y vómitos (generalmente dentro de las 2 horas posteriores a la administración), angioedema. Otras reacciones de hipersensibilidad (reacciones alérgicas de piel y mucosas con erupción cutánea (prurito, urticaria, edema), vasodilatación). **Muy raro:** se han descrito reacciones de hipersensibilidad adicionales en pacientes predispuestos a esto.

Trastornos del sistema nervioso: **Poco frecuentes:** dolor de cabeza **Raras:** convulsiones (poco después de la administración), síncope.

Trastornos cardiacos: **Poco frecuente:** dolor de pecho / angina, cambios en el ECG
Raras: arritmia

Trastornos gastrointestinales: **Poco frecuentes:** náuseas **Raras:** dolor abdominal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: **Raras:** reacciones alérgicas de la piel y la mucosa con exantema (prurito, urticaria, edema), vasodilatación, reacciones locales en el lugar de inyección, hipoestesia y parestesia, enrojecimiento facial
Frecuencia no conocida: eritema multiforme

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: **Frecuentes:** inmediatamente después de la inyección, puede aparecer un sabor metálico o amargo, en parte en relación con la boca seca y una alteración del sentido del olfato.
Raras: fiebre, fatiga, mareos, dolor temporal similar a la artritis.

Otros trastornos:

La exposición a la radiación ionizante está relacionada con la inducción de cáncer y la posibilidad de desarrollar defectos hereditarios. Como la mayoría de las investigaciones de diagnóstico de medicamentos nucleares se realizan con dosis bajas de radiación de menos de 20 mSv, se espera que estos eventos adversos ocurran con baja probabilidad. La dosis efectiva calculada con una cantidad promedio de actividad de 2000 MBq (500 en reposo y 1500 MBq en estrés) para un protocolo de 1 día es 16.3 mSv

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

CONDICION DE VENTA:
Venta con fórmula facultativa

3.1.13.5. MESALAZINA

Radicado : 20191248137

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.

3.1.13.6. LACOSAMIDA

Radicado : 20191240719
Fecha : 05/12/2019
Interesado : Xinetix Pharma

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora unificar los conceptos emitidos para el principio activo Lacosamida en concentraciones de 50, 100, 150 y 200 mg.

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.

3.1.13.7. BORTEZOMIB

Radicado : 20191240717
Fecha : 05/12/2019
Interesado : Xinetix Pharma

Acta No. 15 de 2020 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

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora unificar los conceptos emitidos para el principio activo Bortezomib 3.5 mg.

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.

3.1.13.8. DEXTROSA

Expediente : 20123902
Radicado : 2017026473 / 20193012398
Fecha : 12/12/2019
Interesado : Novalab S.A.S

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.

3.1.13.9. ERITROMICINA

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 CONSULTAS

3.3.1. ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA

Radicado : 20201098274
Fecha : 04/06/2020
Interesado : Asociación Nacional de Empresarios de Colombia – ANDI

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar respecto a lo siguiente:

Todos los estudios de Bioequivalencia que se planeaban realizar este año sufrirán retrasos por la coyuntura con Covid-19 ya que no existe una forma de hospitalizar a los voluntarios,

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





no hay camas disponibles y no se ha establecido el protocolo para inclusión o exclusión de voluntarios:

- ¿Se podrán escoger voluntarios que tengan previamente una IgG (+) para SARS?
- ¿Qué se va hacer con las muestras sanguíneas respecto de nivel de protección?

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera respecto a las dos preguntas anteriores que la escogencia de pacientes y manejo de muestras sanguíneas corresponden a los criterios que se establezcan en los protocolos de estudios clínicos y su aprobación por los correspondientes comités de ética, que en todo caso deberán proteger la salud de pacientes e investigadores teniendo en cuenta todas las medidas de bioseguridad y confidencialidad.

3.3.2. TAIGRIP JARABE

Expediente : 19999350
Radicado : 20201084953
Fecha : 11/05/2020
Interesado : Kevipharma Laboratorio Farmaceutico Ltda.

Composición:

Cada 100 mL de jarabe contienen 3 g de Acetaminofen + 5 mg de Clorfeniramina maleato + 50 mg de Fenilefrina Clorhidrato

Forma farmacéutica: Jarabe

Solicitud: El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora revisar y dar respuesta al Derecho de petición radicado por el interesado, referente a aclaración de esquema posológico y condición de venta para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica los conceptos de las Actas No. 02 de 2015 SEMPB, numeral 3.6.1 y No. 03 de 2014 SEMPB, numeral 3.6.1 en lo atinente a:

Posología del principio activo acetaminofén en niños y en adultos.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Así mismo, la Sala considera que el interesado debe tener en cuenta las concentraciones de los otros dos componentes para la posología del producto.

De acuerdo con lo anteriormente conceptualizado el interesado debe elaborar el esquema posológico propuesto para el producto de la referencia y ser enviado a la Sala para su evaluación.

La Sala ratifica que la condición de venta es de venta libre de acuerdo con el uso.

3.3.3. L-ALANYL L-GLUTAMUNNE SOLUCION PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA

Radicado : 20201085876
Fecha : 12/05/2020
Interesado : Farmalogica S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el código ATC y la norma farmacológica para un producto con principio activo L – Glutamina de forma farmacéutica solución para infusión IV. Esto teniendo en cuenta que una vez revisada la norma farmacológica, el principio activo L – Glutamina no tiene código ATC y la norma 21.4.1.0.N30 corresponde a la forma farmacéutica polvo para reconstituir.

CONCEPTO: Revisando el sitio oficial de la clasificación ATC, L-glutamina tiene el código A16AA03 y L-alanil L-glutamina tiene el código B05XB02. La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara al interesado que L-glutamina se encuentra en la norma farmacológica 21.4.1.0.N30 y L-alanil L-glutamina en la norma farmacológica 21.4.2.3.N20.

3.3.4. CICLOPIROX

Radicado : 20191206533 / 20201052033
Fecha : 05/03/2020

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interesado : Percos / Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Solicitud: El grupo de apoyo a las Salas Especializadas de Medicamentos de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar si la concentración de 8% aplica para el principio activo ciclopirox (base) y también para la ciclopiroxolamina (sal) en forma farmacéutica, dado que actualmente hay registros sanitarios donde expresan alguna de las dos formas (base o sal) al 8%. Por supuesto es importante aclarar que la concentración entre la base y la sal no son directamente proporcionales dado la diferencia en sus pesos moleculares.

Estado actual de la norma:

PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
CICLOPIROXOLAMINA (CICLOPIROX)	SOLUCIÓN TÓPICA	8%

Sugerencia:

Norma Farmacológica 13.1.3.0.N10

PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
CICLOPIROXOLAMINA	SOLUCIÓN TÓPICA	8%
CICLOPIROX	SOLUCIÓN TÓPICA	8%

Importante:

Teniendo en cuenta que el peso molecular de la sal es 268.35 y de la base 207.27; al dejar la sal (ciclopiroxolamina) al 8% el producto tendrá menor de la base (6,2% ciclopirox). Si no se aceptan las dos opciones (sal o base al 8%), se debe llamar a revisión de oficio a los titulares que no cumplan con la opción que se defina en este concepto para que ajusten la dosis o la concentración.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que para productos que contengan ciclopiroxolamina en solución tópica el 8% corresponde a la base.

La Sala aclara que los productos farmacéuticos en los que la concentración se exprese como una sal, cada interesado debe aclarar en forma expresa la cantidad correspondiente a la base.

3.3.5. ACETAMINOFÉN + OXICODONA CLORHIDRATO

Radicado: 20201093045

Fecha: 27/05/2020

Interesado: Laboratorios Legrand

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora actualizar la norma farmacológica en el sentido de:

1. Incluir la forma farmacéutica “tableta” en el numeral 19.2.0.0.N20 para la asociación de Acetaminofén 325 mg + Oxycodona clorhidrato 5 mg. Adicionalmente, el interesado solicita conceptuar acerca de si también se encuentran aprobadas las combinaciones:
 - Acetaminofén 325 mg + Oxycodona clorhidrato 5 mg
 - Acetaminofén 325 mg + Oxycodona clorhidrato 10 mg
 - Acetaminofén 325 mg + Oxycodona clorhidrato 20 mg
2. El interesado solicita además confirmar si la combinación Acetaminofén 325 mg + Oxycodona u Oxycodona clorhidrato 7.5 mg se encuentra aprobada.
3. El interesado solicita a la Sala aclarar que tanto la Oxycodona Clorhidrato como la Oxycodona base, ambas en 5 mg, se encuentran aprobadas en las normas farmacológicas en las formas farmacéuticas tableta y tableta recubierta

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



**3.3.6. ENTRESTO® 50 mg
ENTRESTO® 100 mg
ENTRESTO® 200 mg**

Expediente : 20088574 / 20104457 / 20104455
Radicado : 20201090772
Fecha : 21/05/2020
Interesado : Novartis de Colombia S.A

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la inclusión de Entresto como producto comparador de referencia en el anexo técnico 2 de acuerdo a lo establecido en el capítulo III artículo 12 de la Resolución 1124 de 2016 para toda la solicitud presentada a Invima en el registro sanitario de productos con Sacubitrilo – Valsartán.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora no recomienda la inclusión del producto de la referencia en el anexo técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016 por cuanto los principios activos no pertenecen a grupos de riesgos.

3.3.7. VITAMINA D 2000 - 5000 mUI

Radicado : 20201097032
Fecha : 03/06/2020
Interesado : Imex Group S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar respecto a si la Vitamina D con concentraciones de 2000 a 5000 mUI entra en la categoría de nutraceuticos o es medicamento.

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



3.3.8. CLOTRIMAZOL 1 % SOLUCIÓN TÓPICA

Expediente : 57343
Radicado : 20191229915
Fecha : 21/11/2019
Interesado : Bioquímico Pharma S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la inclusión de la norma farmacológica para el producto Clotrimazol 1% Solución Tópica, bajo el expediente 57343 dado que en Actas se encuentra información relacionada con el producto comercializado pero no específicamente la asignación del número de norma farmacológica.

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.

3.3.9. EPACOR

Expediente : 20033045
Radicado : 2017024375
Fecha : 23/02/2017
Interesado : Procaps S.A / Grupo de Registros Sanitario de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición:

Cada cápsula blanda de gelatina con cubierta entérica contiene 1000 mg de Ácidos Omega 3 Etil Ester 84% (equivalente a 465 mg de Ácido Eicosapentaenoico Etil Ester y 375 mg de Ácido Docosahexaenoico Etil Ester)

Forma farmacéutica: Cápsula blanda de gelatina con cubierta entérica

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

Tratamiento coadyuvante de las hiperlipidemias mixtas, con niveles marcadamente altos de triglicéridos, en aquellos pacientes que no responden adecuadamente a las medidas dietéticas habituales. Tratamiento coadyuvante en prevención secundaria posterior a un evento coronario.

Contraindicaciones y advertencias:

Contraindicaciones: conocida hipersensibilidad a los componentes o derivados de productos marinos advertencias: en tratamientos prolongados y para mayor seguridad se recomienda monitorear el tiempo de sangrado.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre el estudio de cambio de condición de venta de: venta bajo fórmula facultativa, a: venta libre, allegado mediante radicado 2017024375 del 23 de febrero de 2017 para el expediente 20033045.

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.

3.3.10. DIOSMINA 500 mg

Expediente : 19962154
Radicado : 2016022023 / 20181166138
Fecha : 17/08/2018
Interesado : Tecnoquimicas S.A. / Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 450mg de Diosmina Micronizada y purificada + 50 mg de Flavonoides expresados como Hesperidina Micronizada y purificada

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones:

Terapia sintomática de la insuficiencia venosa crónica: sensación de pesantez en las piernas, prurito en las zonas maleolares, dolor al lado medio centro de las piernas (trayecto de la safena interna).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a las sustancias activas o alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

La administración de este producto no imposibilita el tratamiento específico de otras enfermedades anales. Si los síntomas no disminuyen rápidamente, debe practicarse un examen proctológico y el tratamiento debe ser revisado.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

No se han realizado estudios de interacciones. No obstante, no se ha notificado ningún caso de interacción con otros fármacos desde la comercialización del producto. Fertilidad, embarazo y lactancia: embarazo: los varios estudios experimentales en animales no han mostrado efectos teratógenos. Además, en la especie humana, no se ha descrito ningún efecto nocivo, hasta el momento. Lactancia: debido a la ausencia de datos sobre el paso a la leche materna, se desaconseja la lactancia durante la duración del tratamiento. A falta de datos sobre el paso a la leche materna, se desaconseja el tratamiento durante la lactancia. Fertilidad: los estudios de toxicidad reproductiva no mostraron ningún efecto sobre la fertilidad en ratas macho y hembra efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria: no se han realizado estudios específicos sobre los efectos de la fracción flavonoide sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, en una influencia insignificante sobre estas capacidades. Reacciones adversas: las siguientes reacciones adversas han sido notificadas y se clasifican utilizando la siguiente frecuencia. Muy frecuentes (1/10); frecuentes (1/100, <1/10); poco frecuentes (1/1000, <1/100); raras (1/10000, <1/1000); muy raras (<1/10000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Trastornos del sistema nervioso: raras: mareos, dolor de cabeza, malestar. Trastornos gastrointestinales: frecuentes: diarrea, dispepsia, náuseas, vómitos. Poco frecuentes: colitis. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: raras: erupción cutánea, prurito, urticaria frecuencia no conocida: edema aislado de la cara, labios

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



y párpados. Excepcionalmente, edema de quincke. Sobredosis: no se han descrito casos de sobredosis con el producto y suplementos dietarios.

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Síntesis Química solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora incluir en normas farmacológicas y aprobar la información farmacológica sobre Indicaciones, Contraindicaciones, precauciones y Advertencias para el producto de la referencia

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.

3.4 ACLARACIONES

3.4.1. ÁCIDO VALPROICO

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, aclaración del concepto emitido mediante Acta No. 02 de 2017 numeral 3.1.13.3, Unificación para los productos cuyo principio activo es ácido valproico, en el sentido de corregir la tabla: “guía para la dosis diaria inicial”, debido a que presenta un error al compararse con las agencias de referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 02 de 2017 numeral 3.1.13.3, en el sentido de aclarar la dosificación quedando como sigue:

Dosificación y Grupo Etario:

Posología

Se debe ajustar la dosis diaria según la edad y el peso corporal; si bien, también se debe tener en cuenta la amplia variabilidad individual de la sensibilidad a valproato.

Debido a que no se ha establecido una correlación satisfactoria entre la dosis diaria, la concentración sérica y el efecto terapéutico, la dosis óptima debe determinarse

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



básicamente con arreglo a la respuesta clínica. Cuando no se consigue un control suficiente de las crisis o se sospecha la presencia de efectos adversos, además de la monitorización clínica puede considerarse la determinación de las concentraciones plasmáticas de ácido valproico. El rango de concentraciones plasmáticas eficaces comunicado fluctúa habitualmente entre 50 y 125 µg/ml (300 - 752µmol/l).

La dosis máxima recomendada es de 60 mg/kg/día. Las modificaciones de las dosis se realizan cada 4 a 7 días. Las dosis de mantenimiento proporcionalmente más altas en niños y adolescentes se deben a que en estos pacientes, los valores de aclaramiento del valproato son más altos.

En pacientes con insuficiencia renal debe tenerse en cuenta la elevación del ácido valproico libre en plasma y reducir la dosis adecuadamente.

Epilepsia:

La posología media/día a administrar de valproato por vía oral recomendada es:

- Lactantes y niños (28 días a 11 años): 30 mg/kg.
- Adolescentes (>12 años) y adultos (>18 años): 20-30 mg/kg.
- Pacientes de edad avanzada (>65 años): 15-20 mg/kg.

Dosis superiores a las indicadas son necesarias muy rara vez. En ese caso, se deben repartir en 3 tomas diarias y reforzar la vigilancia clínica del paciente.

Convulsiones parciales complejas

Monoterapia (terapia inicial)

Ácido valproico no se ha estudiado de forma sistemática como terapia inicial. Los pacientes deben iniciar la terapia de 10 a 15 mg / kg / día. La dosificación debe aumentarse en 5 a 10 mg / kg / semana para lograr la respuesta clínica óptima. Generamente, la respuesta clínica óptima se consigue a dosis diarias por debajo de 60 mg / kg / día. Si la respuesta clínica satisfactoria no se ha logrado, los niveles plasmáticos deben medirse para determinar si están o no en el rango terapéutico generalmente aceptado (50 a 125 mcg / ml).

La probabilidad de trombocitopenia aumenta significativamente con concentraciones plasmáticas de valproato superiores a 110 mcg / ml en mujeres y

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



135 mcg / ml en hombres. El beneficio de la mejora de control de las convulsiones con dosis más altas debe sopesarse frente a la posibilidad de una mayor incidencia de reacciones adversas.

Conversión a monoterapia

Los pacientes deben iniciar la terapia de 10 a 15 mg / kg / día. La dosificación debe aumentarse en 5 a 10 mg / kg / semana para lograr la respuesta clínica óptima. Generalmente, la respuesta clínica óptima se consigue a dosis diarias por debajo de 60 mg / kg / día. Si la respuesta clínica satisfactoria no se ha logrado, los niveles plasmáticos deben medirse para determinar si están o no en el rango terapéutico generalmente aceptado (50-125 mcg / ml).

La dosificación de medicamentos antiepilépticos concomitantes se puede reducir en aproximadamente un 25% cada 2 semanas. Esta reducción puede comenzar al inicio del tratamiento con Ácido valproico, o retrasarla por 1 a 2 semanas si existe una preocupación de que las convulsiones probablemente ocurran con esta reducción. La velocidad y la duración de la abstinencia por la medicación antiepiléptica concomitante puede ser muy variable, y los pacientes deben ser monitorizados estrechamente durante este período para determinar aumento en la frecuencia de las convulsiones.

Terapia adyuvante

Ácido valproico se puede añadir al régimen del paciente a una dosis de 10 a 15 mg / kg / día. La dosis se puede incrementar en un 5 a 10 mg / kg / semana para lograr la respuesta clínica óptima. Generalmente, la respuesta clínica óptima se consigue a dosis diarias por debajo de 60 mg / kg / día. Si la respuesta clínica satisfactoria no se ha logrado, los niveles plasmáticos deben medirse para determinar si están o no en el rango terapéutico generalmente aceptado (50 a 125 mcg / ml). No recomendación relativa a la seguridad de valproato para su uso a dosis superiores a 60 mg / kg / día se puede hacer. Si el total de dosis diaria es mayor a 250 mg, se debe dar en dosis divididas.

La siguiente tabla es una guía para la dosis diaria inicial de ácido valproico (15 mg/kg/día):

Tabla Guía para la dosis diaria inicial
--

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Peso del paciente		Dosis diaria total (mg)	Número de cpauslas de 250mg o cucharadas de jarabe		
(Kg)	(lb)		Dosis 1	Dosis 2	Dosis 3
10 - 24.9	22 – 54.9	250	0	0	1
25 – 39.9	55 – 87.9	500	1	0	1
40 – 59.9	88 -131.9	750	1	1	1
60 – 74.9	132 – 164.9	1,000	1	1	2
75 – 89.9	165 – 197.9	1.250	2	1	2

Crisis de ausencia simples y complejas

La dosis inicial recomendada es de 15 mg / kg / día. La dosificación debe aumentarse en 5 a 10 mg / kg / semana hasta lograr la respuesta clínica óptima o los efectos secundarios impidan nuevos aumentos. Generalmente, la respuesta clínica óptima se consigue a dosis diarias por debajo de 60 mg / kg / día. Si el total de dosis diaria es mayor a 250 mg, se debe dar en dosis divididas.

No se ha establecido una buena correlación entre dosis diaria, las concentraciones séricas, y el efecto terapéutico. Sin embargo, las concentraciones séricas de valproato para la mayoría de los pacientes con crisis de ausencia se consideran en el rango de 50 a 100 mcg / mL. Algunos pacientes pueden estar controlados con concentraciones séricas más bajas o más altas.

Los fármacos antiepilépticos no deben interrumpirse abruptamente en pacientes en los que se administra el medicamento para prevenir crisis mayores, debido a la fuerte posibilidad de precipitar el estado epiléptico con hipoxia concurrente y amenaza para la vida.

Para la administración intravenosa:

La posología media/día a administrar de valproato recomendada es:

- Adolescentes (>12 años) y adultos (>18 años):

En pacientes con tratamiento instaurado por vía oral, se administrará Ácido valpróico solución inyectable en perfusión continua, de 4 a 6 horas después de la toma oral, siguiendo la misma pauta posológica ya establecida, a un ritmo de perfusión entre 0,5 y 1 mg/kg/h. En el resto de pacientes, administrar el preparado en forma de

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inyección lenta (3-5 minutos), a razón de 15 mg/kg de peso corporal, para continuar después de 30 minutos con una perfusión continua a 1 mg/kg/h hasta un máximo de 25 mg/kg.

- Lactantes y niños (28 días a 11 años): 20-30 mg/kg.
- Ancianos (>65 años): 15-20 mg/kg.

La terapia oral debe reemplazar a la intravenosa tan pronto como sea posible.

Manía:

Se recomienda dosis inicial de 750 mg/día en dosis dividida. La dosis debe ser aumentada hasta alcanzar la menor dosis terapéutica que produce el efecto clínico deseado o el rango de concentraciones plasmáticas deseado.

Profilaxis de migraña

Ácido valproico está indicado en la profilaxis de migraña en adultos. La dosis de inicio recomendada es de 250 mg dos veces al día. Algunos pacientes pueden beneficiarse de dosis superiores a 1000 mg/día. En estudios clínicos, no se ha evidenciado que dosis superiores produzcan mayor eficacia.

Recomendación general de la dosificación: Población geriátrica

Debido a una disminución del aclaramiento del valproato no unido y posiblemente una mayor sensibilidad a la somnolencia en los ancianos, la dosis inicial debe ser reducida en estos pacientes. La dosis debe aumentarse de forma más lenta y con un seguimiento regular de la ingesta de líquidos y alimentos, deshidratación, somnolencia y otras reacciones adversas. La reducción de la dosis o la interrupción del valproato se debe considerar en pacientes con disminución en la ingesta de alimento o líquidos y en pacientes con somnolencia excesiva. La dosis terapéutica debería lograrse teniendo en cuenta, la tolerabilidad y la respuesta clínica.

Población pediátrica:

En niños menores de 10 años se considera más apropiada la administración de la presentación de ácido valproico solución oral o suspensión oral o jarabe.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas relacionadas con la dosis.

Reacciones adversas relacionadas con la dosis:

La frecuencia de efectos adversos (en particular la elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia) puede ser relacionada con la dosis. La probabilidad de trombocitopenia parece aumentar de manera significativa con concentraciones totales de valproato de ≥ 110 mcg / ml (mujeres) o ≥ 135 mcg / ml (hombres). La mejoría del efecto terapéutico con dosis más altas debe sopesarse, frente a la posibilidad de una mayor incidencia de reacciones adversas.

Irritación gastrointestinal:

Los pacientes que experimentan irritación gastrointestinal pueden beneficiarse de la administración del medicamento con el alimento o con el incremento lento de la dosis desde un nivel bajo inicial.

Forma de administración:

Los comprimidos se deben tragar enteros sin masticar ni triturar con ayuda de un poco de agua en 1 ó 2 tomas, preferentemente en el curso de las comidas. La solución oral se puede tomar en medio vaso de agua azucarada o no, pero nunca con bebidas carbonatadas, y preferentemente durante el curso de las comidas.

En ningún caso se administrará ácido valpróico solución inyectable por vía distinta a la intravenosa.

Reconstituir la preparación inyectando en la ampolla el solvente, esperar a que se disuelva y después extraer la cantidad deseada.

La preparación deberá reconstituirse inmediatamente antes del empleo y las soluciones para perfusión que contengan valproato deberán utilizarse en las 24 horas siguientes. Si la totalidad de la preparación inicial no es utilizada, la fracción restante de producto no deberá volverse a utilizar.

Ácido valpróico solución inyectable se administrará en inyección intravenosa lenta (3 min) o en perfusión. En caso de que se estén administrando otras sustancias en perfusión, no utilizar la misma vía.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vía de Administración: Oral / Intravenosa.

3.4.2. CANNACTI

Expediente : 20167793
Radicado : 20191153321
Interesado : Laboratorios Incobra S.A. / Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición: Cada pulverización de 100 microlitros contiene 2,7 mg de delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) + 2,5 mg de cannabidiol (CBD) de Cannabis sativa L.

Forma farmacéutica: Solución para pulverización bucal

Solicitud: el Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 25 de 2019 numeral 3.1.4.3. SEM, en el sentido de aclarar si el interesado debe presentar estudios de bioequivalencia in vivo o estudios in vitro que permitan demostrar que el envase pulverizador si libera la misma cantidad de principio activo aprobada en la composición del producto de la evaluación farmacológica.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que, dado que la composición del principio activo es la misma y es una solución, se debe garantizar que la cantidad liberada en cada disparo del spray corresponden a la cantidad prevista, lo cual se logra con la cuantificación de la misma.

3.4.3. FÓRMULAS PARENTERALES

Radicado : 20201085239
Interesado : Fresenius Kabi Colombia S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora definir el alcance del concepto emitido en Acta No. 17 de 2017 segunda parte numerales 3.12.1, 3.12.2, 3.12.3 y 3.12.4, en aras de que se especifique que dicho concepto no aplica para las fórmulas parenterales.

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que los conceptos del Acta No. 17 de 2017 segunda parte, numerales 3.12.1, 3.12.2, 3.12.3 y 3.12.4., no aplican a los productos con indicación en alimentación parenteral de acuerdo con la norma farmacológica 21.4.2.3.N20.

3.4.4. INIPLAQ

Expediente : 20172612
Radicado : 20191224076
Fecha : 14/07/2020
Interesado : ADS Pharma S.A.S

Composición: Cada mL contiene 50 mcg de Tirofibán Base

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Solicitud: El Grupo de Registro Sanitario solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar la norma farmacológica de Tirofibán base en la concentración 50 mcg/mL que se encuentra en el listado de normas farmacológicas número 17.1.0.0.N10 aprobada como solución concentrada estéril para infusión intravenosa. Actualmente, el producto de la consulta presenta medicamento con concentración: Cada bolsa de 250 mL contiene tirofiban base 12.5 mg, equivalente a tirofiban base 50 mcg/mL; teniendo en cuenta el concepto del Acta No. 09 del 2002, numeral 2.2.4 en el cual se aceptó el producto solución inyectable para infusión con composición Tirofiban base 0.05 mg/mL. En este sentido, se solicita aclarar la forma farmacéutica dado que en el producto de interés no es necesario realizar diluciones y la concentración final sería 0.05mg/mL.

B01AC17	TIROFIBAN CLORHIDRATO MONOHIDRATO EQUIVALENTE A TIROFIBAN BASE	SOLUCIÓN CONCENTRADA ESTERIL PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA	0,05 mg / mL
---------	--	--	--------------------

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara la norma farmacológica para el principio activo tirofiban clorhidrato monohidrato equivalente a tirofiban base 0.05 mg/mL, en el sentido de indicar que la forma farmacéutica aprobada para el

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



medicamento de la referencia es solución inyectable para infusión, conforme a lo aprobado mediante el Acta No. 09 del 2002, numeral 2.2.4.

3.4.5 MITOXANTRONA ® 20 mg/10 ml

Expediente : 224410
Radicado : 20181098238 / 20191115270
Fecha : 18/06/2019
Interesado : Baxter S.A.S.

Composición:

Cada vial 10 ml, contiene Mitoxantrona Clorhidrato equivalente a Mitoxantrona Base 20 mg.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar las indicaciones para el principio activo Mitoxantrona, ya que:

- Se evidencian dos productos cuyo principio activo es Mitoxantrona, de los cuales en Registro Sanitario se encuentran como indicaciones cáncer de ovario y cáncer hepático, pese a que no han sido aprobados en sala.
- En Acta No. 36 de 2006 la sala aprueba como indicación linfoma hodkin, no obstante, el interesado realizó solicitud de aprobación de linfoma no hodkin; esta última indicación es la que aparece aprobada en agencias de referencia.
- Se solicita a la sala conceptuar la posología para las indicaciones correspondientes a este principio activo.

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.

Siendo las 16:00 del día 25 de Agosto de 2020, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEM

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEM

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEM

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Profesional Especializado GASECR

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

Acta No. 15 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

