



La salud  
es de todos

Minsalud

**COMISIÓN REVISORA**  
**SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS**  
**ACTA No. 19**  
**SESIÓN EXTRAORDINARIA**  
**12 DE JULIO DE 2019**

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
  - 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS
    - 3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación
    - 3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica
    - 3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración
    - 3.1.9 Modificación de dosificación y posología
  - 3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS
  - 3.4 ACLARACIONES

**3. TEMAS A TRATAR**

**DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA**

**1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM**

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

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

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



La salud  
es de todos

Minsalud

Judith Del Carmen Mestre Arellano

Secretaria de la Sala Especializada de Medicamentos

Gicel Karina López González

## 2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

### 3. TEMAS A TRATAR

#### 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

##### 3.1.4. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA ASOCIACIÓN

###### 3.1.4.1. TRIMBOW

Expediente : 20151220

Radicado : 20181189145 / 20191052848

Fecha : 21/03/2019

Interesado : Amarey Nova Medical S.A.

Composición: Cada frasco contiene 100 mcg de Beclometasona dipropionato anhidra + 6 mcg de Fumarato de Formoterol dihidratado + 12.5 mcg de Bromuro de Glicopirronio

Forma farmacéutica: Solución para inhalación

Indicaciones:

Tratamiento de mantenimiento en los pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) moderada a grave que no están adecuadamente controlados con una combinación de un corticoesteroide inhalado y un agonista beta2 de acción prolongada o con una combinación de un agonista beta2 de acción prolongada y un antagonista muscarínico de acción prolongada.

Contraindicaciones:

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



Trimbow no está indicado para el tratamiento de los episodios agudos de broncoespasmo ni para tratar una exacerbación aguda de la EPOC (es decir, como terapia de rescate).

Precauciones y advertencias:

No apto para uso en episodios agudos

Trimbow no está indicado para el tratamiento de los episodios agudos de broncoespasmo ni para tratar una exacerbación aguda de la EPOC (es decir, como terapia de rescate).

Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad inmediata tras la administración de Trimbow. Si aparecen signos indicativos de reacciones alérgicas, en especial angioedema (incluidas dificultades para respirar o tragar, hinchazón de la lengua, los labios y la cara), urticaria o erupción cutánea, se debe interrumpir inmediatamente la administración de Trimbow e instaurar una terapia alternativa.

Broncoespasmo paradójico

Se puede producir un broncoespasmo paradójico con un aumento inmediato de las sibilancias y la disnea tras la administración de la dosis. Esto se debe tratar inmediatamente con un broncodilatador inhalado de acción rápida (de rescate). Se debe interrumpir de inmediato la administración de Trimbow, evaluar al paciente e instaurar una terapia alternativa, si es necesario.

Deterioro de la enfermedad

Se recomienda no interrumpir bruscamente el tratamiento con Trimbow. Si los pacientes consideran que el tratamiento no es eficaz, deben continuar con el mismo y buscar asistencia médica. El incremento del uso de broncodilatadores de rescate indica un empeoramiento de la enfermedad subyacente y hace necesaria una reevaluación del tratamiento. El deterioro súbito y progresivo de los síntomas de la EPOC resulta potencialmente mortal, y el paciente debe buscar atención médica urgente.

Efectos cardiovasculares

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



Trimbow se debe usar con precaución en pacientes con arritmias cardíacas, especialmente bloqueo auriculoventricular de tercer grado y taquiarritmias (latido cardíaco acelerado y/o irregular), estenosis aórtica subvalvular idiopática, miocardiopatía hipertrófica obstructiva, cardiopatía grave (especialmente infarto agudo de miocardio, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva), vasculopatías oclusivas (especialmente arterioesclerosis), hipertensión arterial y aneurisma.

También se debe proceder con precaución al tratar a los pacientes que se sospecha o se sabe que tienen una prolongación del intervalo QTc (QTc > 450 milisegundos para los hombres o > 470 milisegundos para las mujeres), ya sea congénito o inducido por medicamentos, ya que estos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos con Trimbow.

Si se programa una anestesia con anestésicos halogenados, se debe garantizar que Trimbow no se administre durante al menos 12 horas antes del inicio de la anestesia, ya que existe riesgo de arritmias cardíacas.

También se requiere precaución cuando se utilice Trimbow en pacientes con hipertiroidismo, diabetes mellitus, feocromocitoma e hipopotasemia no tratada.

#### Neumonía en pacientes con EPOC

Se ha observado un aumento en la incidencia de neumonía, incluyendo neumonía que requiere hospitalización, en pacientes con EPOC que reciben corticoides inhalados. Existe alguna evidencia de un mayor riesgo de neumonía con el aumento de la dosis de esteroides, pero esto no ha sido demostrado de manera concluyente en todos los estudios.

No hay evidencia clínica concluyente de diferencias intra-clase en la magnitud del riesgo de neumonía entre los corticoides inhalados.

Los médicos deben permanecer vigilantes ante el posible desarrollo de neumonía en pacientes con EPOC, ya que las características clínicas de estas infecciones se superponen con los síntomas de exacerbación de la EPOC.

Los factores de riesgo de neumonía en pacientes con EPOC incluyen el tabaquismo habitual, pacientes de edad avanzada, bajo índice de masa corporal (IMC) y EPOC grave.

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



## Efectos de corticoesteroides sistémicos

Se pueden producir efectos sistémicos con cualquier corticoesteroide inhalado, especialmente cuando se prescriben dosis altas durante periodos de tiempo prolongados. La dosis diaria de Trimbow corresponde a una dosis media de corticoesteroide inhalado; además, es mucho menos probable que se produzcan estos efectos que con los corticoesteroides orales. Entre los posibles efectos sistémicos se encuentran: síndrome de Cushing, rasgos cushingoides, supresión adrenal, retraso del crecimiento, reducción de la densidad mineral ósea, cataratas, glaucoma y, más raramente, diversos efectos psicológicos o conductuales entre los que se encuentran hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresividad (especialmente en los niños). Por lo tanto, es importante evaluar al paciente periódicamente.

Trimbow se debe administrar con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar activa o quiescente o con infecciones fúngicas y víricas de las vías respiratorias.

## Hipopotasemia

La terapia con agonistas beta2 puede provocar una hipopotasemia potencialmente grave, que puede causar efectos adversos cardiovasculares. Se aconseja especial precaución en la EPOC grave, ya que este efecto puede verse potenciado por la hipoxia. La hipopotasemia también puede verse potenciada por el tratamiento concomitante con otros medicamentos que pueden inducir hipopotasemia, como los derivados xantínicos, los esteroides y los diuréticos.

También se recomienda precaución cuando se utilicen varios broncodilatadores de rescate. En estas situaciones se recomienda monitorizar las concentraciones séricas de potasio.

## Hiperglucemia

La inhalación de formoterol puede provocar un aumento de las concentraciones sanguíneas de glucosa. Por lo tanto, se debe monitorizar la glucosa sanguínea durante el tratamiento, siguiendo las directrices establecidas en los pacientes con diabetes.

## Efecto anticolinérgico

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



El glicopirronio se debe usar con precaución en los pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia prostática o retención urinaria. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas del glaucoma de ángulo estrecho y de que deben interrumpir el tratamiento con Trimbow y ponerse en contacto con su médico inmediatamente si aparece alguno de estos signos o síntomas.

Además, debido al efecto anticolinérgico del glicopirronio, no se recomienda la administración concomitante a largo plazo de Trimbow con otros medicamentos que contienen anticolinérgicos.

#### Pacientes con insuficiencia renal grave

En los pacientes con insuficiencia renal grave, incluidos aquellos con nefropatía terminal que requiere diálisis, especialmente si se asocia a una reducción significativa del peso corporal, solo se debe usar Trimbow si el beneficio esperado supera al posible riesgo. Se debe monitorizar a estos pacientes en busca de posibles reacciones adversas.

#### Pacientes con insuficiencia hepática grave

En los pacientes con insuficiencia hepática grave, solo se debe usar Trimbow si el beneficio esperado supera al posible riesgo. Se debe monitorizar a estos pacientes en busca de posibles reacciones adversas.

#### Uso con un espaciador

Los datos farmacocinéticos con dosis únicas han demostrado que, en comparación con el empleo habitual sin un dispositivo espaciador, el uso de Trimbow con el dispositivo espaciador AeroChamber Plus aumenta la exposición sistémica total (AUC<sub>0-t</sub>) al glicopirronio. Sin embargo, los datos de seguridad disponibles de los estudios clínicos a largo plazo no han suscitado ningún problema de seguridad relevante.

#### Prevención de las infecciones orofaríngeas

Con el fin de reducir el riesgo de infección orofaríngea por *Candida*, se debe aconsejar a los pacientes que se enjuaguen la boca o hagan gárgaras con agua sin tragársela o se cepillen los dientes tras la inhalación de la dosis prescrita.

#### Alteraciones visuales

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



El uso sistémico y tóxico de corticosteroides puede producir alteraciones visuales. 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)

#### Fertilidad, embarazo y lactancia

No hay experiencia ni datos indicativos de problemas de seguridad con el uso del propelente norflurano (HFA134a) durante el embarazo o la lactancia en seres humanos. No obstante, los estudios del efecto de HFA134a sobre la función reproductora y el desarrollo embrionario en animales no mostraron efectos adversos clínicamente relevantes.

#### Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de Trimbow en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Se sabe que los glucocorticoides causan efectos en la fase temprana de la gestación, mientras que los simpaticomiméticos beta2 como el formoterol tienen efectos tóxicos. Por lo tanto, como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Trimbow durante el embarazo y durante el trabajo de parto.

Trimbow solo se debe utilizar durante el embarazo si el beneficio esperado para la madre supera al posible riesgo para el feto. Los lactantes y recién nacidos de madres tratadas con dosis significativas de Trimbow deben ser monitorizados ante la posibilidad de supresión adrenal.

#### Lactancia

No hay datos clínicos relevantes relativos al uso de Trimbow durante la lactancia en los seres humanos.

Los glucocorticoides se excretan en la leche materna. Es razonable asumir que el dipropionato de beclometasona y sus metabolitos también se excretan en la leche materna.

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





Se desconoce si el formoterol o el glicopirronio (incluidos sus metabolitos) pasan a la leche materna, pero se han detectado en la leche de animales lactantes. Los fármacos anticolinérgicos como el glicopirronio podrían suprimir la lactancia.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Trimbow tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

#### Fertilidad

No se han realizado estudios específicos con Trimbow con respecto a su seguridad para la fertilidad humana. Los estudios realizados en animales han mostrado deterioro de la fertilidad.

#### Reacciones adversas:

#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas con Trimbow fueron candidiasis oral (que ocurrió en el 0,8 % de los sujetos expuestos), que normalmente se asocia a los corticoesteroides inhalados; espasmos musculares (0,4 %), que se pueden atribuir al componente agonista beta2 de acción prolongada; y sequedad de boca (0,4 %), que es un efecto anticolinérgico típico.

#### Tabla de reacciones adversas

El programa de desarrollo clínico de Trimbow se realizó en pacientes con EPOC moderada, grave o muy grave. Se trató a un total de 3.346 pacientes con dipropionato de beclometasona/fumarato de formoterol dihidrato/glicopirronio 87 microgramos/5 microgramos/9 microgramos en la pauta posológica deseada (dos inhalaciones dos veces al día) en estudios de dosis múltiples.

La frecuencia de las reacciones adversas se define utilizando la siguiente clasificación: 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 ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).





Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Neumonía (en pacientes con EPOC), faringitis, candidiasis oral, infección del tracto urinario <sup>1</sup> , nasofaringitis <sup>1</sup>	Frecuentes
	Gripe <sup>1</sup> , infección fúngica oral, candidiasis orofaríngea, candidiasis esofágica <sup>1</sup> , sinusitis <sup>1</sup> , rinitis <sup>1</sup> , gastroenteritis <sup>1</sup> , candidiasis vulvovaginal <sup>1</sup>	Poco frecuentes
	Infección (fúngica) de las vías respiratorias bajas	Raras
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Granulocitopenia <sup>1</sup>	Poco frecuentes
	Trombocitopenia <sup>1</sup>	Muy raras
Trastornos del sistema inmunológico	Dermatitis alérgica <sup>1</sup>	Poco frecuentes
	Reacciones de hipersensibilidad, incluidos eritema, edema de labios, cara, ojos y faringe	Raras
Trastornos endocrinos	Supresión adrenal <sup>1</sup>	Muy raras
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipopotasemia, hiperglucemia	Poco frecuentes
	Disminución del apetito	Raras
Trastornos psiquiátricos	Agitación <sup>1</sup>	Poco frecuentes

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



Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
	Hiperactividad psicomotora <sup>1</sup> , trastornos del sueño <sup>1</sup> , ansiedad, depresión <sup>1</sup> , agresividad <sup>1</sup> , cambios conductuales (predominantemente en niños) <sup>1</sup>	Frecuencia no conocida
	Insomnio	Raras
	Cefalea	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Temblor, mareo, disgeusia <sup>1</sup> , hipoestesia <sup>1</sup>	Poco frecuentes
	Hipersomnio	Raras
Trastornos oculares	Visión borrosa.	Frecuencia no conocida
	Glaucoma <sup>1</sup> , cataratas <sup>1</sup>	Muy raras
Trastornos del oído y del laberinto	Otosalpingitis <sup>1</sup>	Poco frecuentes
Trastornos cardiacos	Fibrilación auricular, prolongación del QT electrocardiográfico, taquicardia, taquiarritmia <sup>1</sup> , palpitaciones	Poco frecuentes
	Angina de pecho (estable <sup>1</sup> e inestable), extrasístoles ventriculares <sup>1</sup> , ritmo nodal, bradicardia sinusal	Raras
Trastornos vasculares	Hiperemia <sup>1</sup> , rubor <sup>1</sup> , hipertensión	Poco frecuentes
	Extravasación sanguínea,	Raras
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disfonía	Frecuentes
	Tos, tos productiva <sup>1</sup> , irritación de garganta, epistaxis <sup>1</sup>	Poco frecuentes

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



Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
	Broncoespasmo paradójico <sup>1</sup> , dolor orofaríngeo, eritema faríngeo, inflamación faríngea, sequedad de garganta	Raras
	Disnea <sup>1</sup>	Muy raras
Trastornos gastrointestinales	Diarrea <sup>1</sup> , sequedad de boca, disfagia <sup>1</sup> , náuseas, dispepsia <sup>1</sup> , sensación de quemazón en los labios <sup>1</sup> , caries dental <sup>1</sup> , estomatitis (aftosa)	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea <sup>1</sup> , urticaria <sup>1</sup> , prurito, hiperhidrosis <sup>1</sup>	Poco frecuentes
	Angioedema <sup>1</sup>	Raras
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares, mialgias, dolor en las extremidades <sup>1</sup> , dolor torácico musculoesquelético <sup>1</sup>	Poco frecuentes
	Retraso en el crecimiento <sup>1</sup>	Muy raras
Trastornos renales y urinarios	Disuria, retención urinaria, nefritis <sup>1</sup>	Raras
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga <sup>1</sup>	Poco frecuentes
	Astenia	Raras
	Edema periférico <sup>1</sup>	Muy raras

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



Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Exploraciones complementarias	Aumento de la proteína C reactiva <sup>1</sup> , aumento del recuento de plaquetas <sup>1</sup> , aumento de ácidos grasos libres <sup>1</sup> , aumento de insulina en sangre <sup>1</sup> , aumento de cuerpos cetónicos en sangre <sup>1</sup> , disminución del cortisol <sup>1</sup>	Poco frecuentes
	Aumento de la presión arterial <sup>1</sup> , disminución de la presión arterial <sup>1</sup>	Raras
	Disminución de la densidad ósea <sup>1</sup>	Muy raras

<sup>1</sup> Reacciones adversas notificadas en la Ficha Técnica o RCP para al menos uno de los componentes individuales, pero no observadas como reacciones adversas en el desarrollo clínico de Trimbow

Entre las reacciones adversas observadas, las siguientes se asocian típicamente con:

Dipropionato de beclometasona: neumonía, infecciones fúngicas orales, infección fúngica de las vías respiratorias bajas, disfonía, irritación de garganta, hiperglucemia, trastornos psiquiátricos, disminución del cortisol, visión borrosa.

Formoterol: hipopotasemia, hiperglucemia, temblor, palpitaciones, espasmos musculares, prolongación del QT electrocardiográfico, aumento de la presión arterial, disminución de la presión arterial, fibrilación auricular, taquicardia, taquiarritmia, angina de pecho (estable e inestable), extrasístoles ventriculares, ritmo nodal.

Glicopirronio: glaucoma, fibrilación auricular, taquicardia, palpitaciones, sequedad de boca, caries dental, disuria, retención urinaria, infección del tracto urinario.

#### 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.

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



Interacciones:

#### Interacciones farmacocinéticas

Dado que el glicopirronio se elimina principalmente por vía renal, podrían producirse interacciones medicamentosas con los medicamentos que afectan a los mecanismos de excreción renal. El efecto de la inhibición del transporte de cationes orgánicos (usando cimetidina como inhibidor sonda de los transportadores OCT2 y MATE1) en los riñones sobre la eliminación del glicopirronio inhalado mostró un aumento limitado de la exposición sistémica total (AUC<sub>0-t</sub>), del 16 %, y una ligera disminución del aclaramiento renal, del 20 %, debido a la administración concomitante de cimetidina.

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

#### Interacciones farmacodinámicas

##### Relacionadas con el formoterol

Se deben evitar los betabloqueantes no selectivos (incluidos los colirios) en los pacientes tratados con formoterol inhalado. Si se administran por motivos de urgencia, el efecto del formoterol se verá reducido o suprimido.

El uso concomitante de otros medicamentos beta adrenérgicos puede provocar efectos potencialmente aditivos; por lo tanto, se requiere precaución cuando se prescriban otros medicamentos beta adrenérgicos concomitantemente con formoterol.

El tratamiento concomitantemente con quinidina, disopiramida, procainamida, antihistamínicos, inhibidores de la monoamino oxidasa, antidepresivos tricíclicos y fenotiazinas puede prolongar el intervalo QT y aumentar el riesgo de arritmias ventriculares. Además, la L dopa, la L tiroxina, la oxitocina y el alcohol pueden reducir la tolerancia cardiaca a los simpaticomiméticos beta2.

El tratamiento concomitante con inhibidores de la monoamino oxidasa, incluidos los medicamentos con propiedades similares como la furazolidona y la procarbazona, pueden desencadenar reacciones hipertensivas.

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



Existe un riesgo elevado de arritmias en los pacientes sometidos a anestesia concomitante con hidrocarburos halogenados.

El tratamiento concomitante con derivados xantínicos, esteroides o diuréticos puede potenciar un posible efecto hipopotasémico de los agonistas beta2. La hipopotasemia puede aumentar la propensión a las arritmias en los pacientes tratados con glucósidos digitálicos.

Relacionadas con el glicopirronio

No se ha estudiado la administración concomitante a largo plazo de Trimbow con otros medicamentos que contienen anticolinérgicos y, por lo tanto, no se recomienda su administración.

Excipientes

Trimbow contiene una pequeña cantidad de etanol. Existe una posibilidad teórica de interacción en los pacientes particularmente sensibles tratados con disulfiram o metronidazol.

Vía de administración: Inhalatoria

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Adultos

La dosis recomendada es de dos inhalaciones de Trimbow dos veces al día.  
La dosis máxima es de dos inhalaciones de Trimbow dos veces al día.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (igual o superior a 65 años).

Insuficiencia renal

Trimbow puede usarse en la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. El uso de Trimbow en pacientes con insuficiencia renal grave o

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



nefropatía terminal que requiere diálisis, especialmente si se asocia a una reducción significativa del peso corporal, solo se debe considerar si el beneficio esperado supera el posible riesgo.

#### Insuficiencia hepática

No hay datos relevantes sobre el uso de Trimbow en los pacientes con insuficiencia hepática grave y el medicamento se debe usar con precaución en estos pacientes .

#### Población pediátrica

El uso de Trimbow en la población pediátrica (de edad inferior a 18 años) para la indicación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) no es relevante.

#### Forma de administración

Uso por vía inhalatoria.

Para garantizar la adecuada administración del medicamento, un médico u otro profesional sanitario debe instruir al paciente sobre cómo utilizar correctamente el inhalador, así como comprobar periódicamente la idoneidad de la técnica inhalatoria del paciente. Se debe aconsejar al paciente que lea detenidamente el prospecto y siga las instrucciones de uso incluidas en el mismo.

Tras la inhalación, los pacientes deben enjuagarse la boca o hacer gárgaras con agua sin tragarla o cepillarse los dientes.

Trimbow viene provisto de un contador de dosis en la parte posterior del inhalador, que indica cuántas pulsaciones quedan. En el envase a presión de 120 pulsaciones, cada vez que el paciente presiona el dispositivo se libera una dosis de solución y el contador resta una unidad.

Se debe advertir a los pacientes que no dejen caer el inhalador, ya que ello podría provocar que descontara el contador.

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. 2019001034 emitido mediante Acta No. 37 de 2018, numeral 3.1.4.1, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

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





- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Inserto allegado mediante radicado 20191052848
- Información para Prescribir allegada mediante radicado 20191052848

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 37 de 2018 SEM, numeral 3.1.4.1, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

**Composición:** Cada frasco contiene 100 mcg de Beclometasona dipropionato anhidra + 6 mcg de Fumarato de Formoterol dihidratado + 12.5 mcg de Bromuro de Glicopirronio

**Forma farmacéutica:** Solución para inhalación

**Indicaciones:**

Tratamiento de mantenimiento en los pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) moderada a grave que no han respondido a terapia dual con antimuscarínicos de larga acción más beta agonistas de larga acción, ni a terapia dual con una combinación de corticoesteroide inhalado y un agonista beta2 de acción prolongada.

**Contraindicaciones:**

Trimbow no está indicado para el tratamiento de los episodios agudos de broncoespasmo ni para tratar una exacerbación aguda de la EPOC (es decir, como terapia de rescate).

**Precauciones y advertencias:**

**No apto para uso en episodios agudos**

Trimbow no está indicado para el tratamiento de los episodios agudos de broncoespasmo ni para tratar una exacerbación aguda de la EPOC (es decir, como terapia de rescate).

**Hipersensibilidad**

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



**Se han notificado reacciones de hipersensibilidad inmediata tras la administración de Trimbow. Si aparecen signos indicativos de reacciones alérgicas, en especial angioedema (incluidas dificultades para respirar o tragar, hinchazón de la lengua, los labios y la cara), urticaria o erupción cutánea, se debe interrumpir inmediatamente la administración de Trimbow e instaurar una terapia alternativa.**

### **Broncoespasmo paradójico**

**Se puede producir un broncoespasmo paradójico con un aumento inmediato de las sibilancias y la disnea tras la administración de la dosis. Esto se debe tratar inmediatamente con un broncodilatador inhalado de acción rápida (de rescate). Se debe interrumpir de inmediato la administración de Trimbow, evaluar al paciente e instaurar una terapia alternativa, si es necesario.**

### **Deterioro de la enfermedad**

**Se recomienda no interrumpir bruscamente el tratamiento con Trimbow. Si los pacientes consideran que el tratamiento no es eficaz, deben continuar con el mismo y buscar asistencia médica. El incremento del uso de broncodilatadores de rescate indica un empeoramiento de la enfermedad subyacente y hace necesaria una reevaluación del tratamiento. El deterioro súbito y progresivo de los síntomas de la EPOC resulta potencialmente mortal, y el paciente debe buscar atención médica urgente.**

### **Efectos cardiovasculares**

**Trimbow se debe usar con precaución en pacientes con arritmias cardíacas, especialmente bloqueo auriculoventricular de tercer grado y taquiarritmias (latido cardíaco acelerado y/o irregular), estenosis aórtica subvalvular idiopática, miocardiopatía hipertrófica obstructiva, cardiopatía grave (especialmente infarto agudo de miocardio, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva), vasculopatías oclusivas (especialmente arterioesclerosis), hipertensión arterial y aneurisma.**

**También se debe proceder con precaución al tratar a los pacientes que se sospecha o se sabe que tienen una prolongación del intervalo QTc (QTc > 450 milisegundos para los hombres o > 470 milisegundos para las mujeres), ya sea**

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



**congénito o inducido por medicamentos, ya que estos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos con Trimbow.**

**Si se programa una anestesia con anestésicos halogenados, se debe garantizar que Trimbow no se administre durante al menos 12 horas antes del inicio de la anestesia, ya que existe riesgo de arritmias cardiacas.**

**También se requiere precaución cuando se utilice Trimbow en pacientes con hipertiroidismo, diabetes mellitus, feocromocitoma e hipopotasemia no tratada.**

### **Neumonía en pacientes con EPOC**

**Se ha observado un aumento en la incidencia de neumonía, incluyendo neumonía que requiere hospitalización, en pacientes con EPOC que reciben corticoides inhalados. Existe alguna evidencia de un mayor riesgo de neumonía con el aumento de la dosis de esteroides, pero esto no ha sido demostrado de manera concluyente en todos los estudios.**

**No hay evidencia clínica concluyente de diferencias intra-clase en la magnitud del riesgo de neumonía entre los corticoides inhalados.**

**Los médicos deben permanecer vigilantes ante el posible desarrollo de neumonía en pacientes con EPOC, ya que las características clínicas de estas infecciones se superponen con los síntomas de exacerbación de la EPOC.**

**Los factores de riesgo de neumonía en pacientes con EPOC incluyen el tabaquismo habitual, pacientes de edad avanzada, bajo índice de masa corporal (IMC) y EPOC grave.**

### **Efectos de corticoesteroides sistémicos**

**Se pueden producir efectos sistémicos con cualquier corticoesteroide inhalado, especialmente cuando se prescriben dosis altas durante periodos de tiempo prolongados. La dosis diaria de Trimbow corresponde a una dosis media de corticoesteroide inhalado; además, es mucho menos probable que se produzcan estos efectos que con los corticoesteroides orales. Entre los posibles efectos sistémicos se encuentran: síndrome de Cushing, rasgos cushingoides, supresión adrenal, retraso del crecimiento, reducción de la densidad mineral ósea, cataratas, glaucoma y, más raramente, diversos efectos**

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



psicológicos o conductuales entre los que se encuentran hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresividad (especialmente en los niños). Por lo tanto, es importante evaluar al paciente periódicamente.

Trimbow se debe administrar con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar activa o quiescente o con infecciones fúngicas y víricas de las vías respiratorias.

### Hipopotasemia

La terapia con agonistas beta2 puede provocar una hipopotasemia potencialmente grave, que puede causar efectos adversos cardiovasculares. Se aconseja especial precaución en la EPOC grave, ya que este efecto puede verse potenciado por la hipoxia. La hipopotasemia también puede verse potenciada por el tratamiento concomitante con otros medicamentos que pueden inducir hipopotasemia, como los derivados xantínicos, los esteroides y los diuréticos. También se recomienda precaución cuando se utilicen varios broncodilatadores de rescate. En estas situaciones se recomienda monitorizar las concentraciones séricas de potasio.

### Hiperglucemia

La inhalación de formoterol puede provocar un aumento de las concentraciones sanguíneas de glucosa. Por lo tanto, se debe monitorizar la glucosa sanguínea durante el tratamiento, siguiendo las directrices establecidas en los pacientes con diabetes.

### Efecto anticolinérgico

El glicopirronio se debe usar con precaución en los pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia prostática o retención urinaria. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas del glaucoma de ángulo estrecho y de que deben interrumpir el tratamiento con Trimbow y ponerse en contacto con su médico inmediatamente si aparece alguno de estos signos o síntomas. Además, debido al efecto anticolinérgico del glicopirronio, no se recomienda la administración concomitante a largo plazo de Trimbow con otros medicamentos que contienen anticolinérgicos.

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



### **Pacientes con insuficiencia renal grave**

**En los pacientes con insuficiencia renal grave, incluidos aquellos con nefropatía terminal que requiere diálisis, especialmente si se asocia a una reducción significativa del peso corporal, solo se debe usar Trimbow si el beneficio esperado supera al posible riesgo. Se debe monitorizar a estos pacientes en busca de posibles reacciones adversas.**

### **Pacientes con insuficiencia hepática grave**

**En los pacientes con insuficiencia hepática grave, solo se debe usar Trimbow si el beneficio esperado supera al posible riesgo. Se debe monitorizar a estos pacientes en busca de posibles reacciones adversas.**

### **Uso con un espaciador**

**Los datos farmacocinéticos con dosis únicas han demostrado que, en comparación con el empleo habitual sin un dispositivo espaciador, el uso de Trimbow con el dispositivo espaciador AeroChamber Plus aumenta la exposición sistémica total (AUC<sub>0-t</sub>) al glicopirronio. Sin embargo, los datos de seguridad disponibles de los estudios clínicos a largo plazo no han suscitado ningún problema de seguridad relevante.**

### **Prevención de las infecciones orofaríngeas**

**Con el fin de reducir el riesgo de infección orofaríngea por Candida, se debe aconsejar a los pacientes que se enjuaguen la boca o hagan gárgaras con agua sin tragársela o se cepillen los dientes tras la inhalación de la dosis prescrita.**

### **Alteraciones visuales**

**El uso sistémico y tópico de corticosteroides puede producir alteraciones visuales. 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)**

### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

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



**No hay experiencia ni datos indicativos de problemas de seguridad con el uso del propelente norflurano (HFA134a) durante el embarazo o la lactancia en seres humanos. No obstante, los estudios del efecto de HFA134a sobre la función reproductora y el desarrollo embriofetal en animales no mostraron efectos adversos clínicamente relevantes.**

### **Embarazo**

**No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de Trimbow en mujeres embarazadas.**

**Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Se sabe que los glucocorticoides causan efectos en la fase temprana de la gestación, mientras que los simpaticomiméticos beta2 como el formoterol tienen efectos tocolíticos. Por lo tanto, como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Trimbow durante el embarazo y durante el trabajo de parto.**

**Trimbow solo se debe utilizar durante el embarazo si el beneficio esperado para la madre supera al posible riesgo para el feto. Los lactantes y recién nacidos de madres tratadas con dosis significativas de Trimbow deben ser monitorizados ante la posibilidad de supresión adrenal.**

### **Lactancia**

**No hay datos clínicos relevantes relativos al uso de Trimbow durante la lactancia en los seres humanos.**

**Los glucocorticoides se excretan en la leche materna. Es razonable asumir que el dipropionato de beclometasona y sus metabolitos también se excretan en la leche materna.**

**Se desconoce si el formoterol o el glicopirronio (incluidos sus metabolitos) pasan a la leche materna, pero se han detectado en la leche de animales lactantes. Los fármacos anticolinérgicos como el glicopirronio podrían suprimir la lactancia.**

**Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Trimbow tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.**

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





## Fertilidad

No se han realizado estudios específicos con Trimbow con respecto a su seguridad para la fertilidad humana. Los estudios realizados en animales han mostrado deterioro de la fertilidad.

## Reacciones adversas:

### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas con Trimbow fueron candidiasis oral (que ocurrió en el 0,8 % de los sujetos expuestos), que normalmente se asocia a los corticoesteroides inhalados; espasmos musculares (0,4 %), que se pueden atribuir al componente agonista beta2 de acción prolongada; y sequedad de boca (0,4 %), que es un efecto anticolinérgico típico.

### Tabla de reacciones adversas

El programa de desarrollo clínico de Trimbow se realizó en pacientes con EPOC moderada, grave o muy grave. Se trató a un total de 3.346 pacientes con dipropionato de beclometasona/fumarato de formoterol dihidrato/glicopirronio 87 microgramos/5 microgramos/9 microgramos en la pauta posológica deseada (dos inhalaciones dos veces al día) en estudios de dosis múltiples.

La frecuencia de las reacciones adversas se define utilizando la siguiente clasificación: 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 ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Neumonía (en pacientes con EPOC), faringitis, candidiasis oral, infección del tracto urinario <sup>1</sup> , nasofaringitis <sup>1</sup>	Frecuentes

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





Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
	Gripe <sup>1</sup> , infección fúngica oral, candidiasis orofaríngea, candidiasis esofágica <sup>1</sup> , sinusitis <sup>1</sup> , rinitis <sup>1</sup> , gastroenteritis <sup>1</sup> , candidiasis vulvovaginal <sup>1</sup>	Poco frecuentes
	Infección (fúngica) de las vías respiratorias bajas	Raras
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Granulocitopenia <sup>1</sup>	Poco frecuentes
	Trombocitopenia <sup>1</sup>	Muy raras
Trastornos del sistema inmunológico	Dermatitis alérgica <sup>1</sup>	Poco frecuentes
	Reacciones de hipersensibilidad, incluidos eritema, edema de labios, cara, ojos y faringe	Raras
Trastornos endocrinos	Supresión adrenal <sup>1</sup>	Muy raras
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipopotasemia, hiperglucemia	Poco frecuentes
	Disminución del apetito	Raras
Trastornos psiquiátricos	Agitación <sup>1</sup>	Poco frecuentes
	Hiperactividad psicomotora <sup>1</sup> , trastornos del sueño <sup>1</sup> , ansiedad, depresión <sup>1</sup> , agresividad <sup>1</sup> , cambios conductuales (predominantemente en niños) <sup>1</sup>	Frecuencia no conocida
	Insomnio	Raras
Trastornos del	Cefalea	Frecuentes

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



Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
sistema nervioso	Temblor, mareo, disgeusia <sup>1</sup> , hipoestesia <sup>1</sup>	Poco frecuentes
	Hipersomnio	Raras
Trastornos oculares	Visión borrosa.	Frecuencia no conocida
	Glaucoma <sup>1</sup> , cataratas <sup>1</sup>	Muy raras
Trastornos del oído y del laberinto	Otosalpingitis <sup>1</sup>	Poco frecuentes
Trastornos cardiacos	Fibrilación auricular, prolongación del QT electrocardiográfico, taquicardia, taquiarritmia <sup>1</sup> , palpitaciones	Poco frecuentes
	Angina de pecho (estable <sup>1</sup> e inestable), extrasístoles ventriculares <sup>1</sup> , ritmo nodal, bradicardia sinusal	Raras
Trastornos vasculares	Hiperemia <sup>1</sup> , rubor <sup>1</sup> , hipertensión	Poco frecuentes
	Extravasación sanguínea,	Raras
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disfonía	Frecuentes
	Tos, tos productiva <sup>1</sup> , irritación de garganta, epistaxis <sup>1</sup>	Poco frecuentes
	Broncoespasmo paradójico <sup>1</sup> , dolor orofaríngeo, eritema faríngeo, inflamación faríngea, sequedad de garganta	Raras
	Disnea <sup>1</sup>	Muy raras

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



Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos gastrointestinales	Diarrea <sup>1</sup> , sequedad de boca, disfagia <sup>1</sup> , náuseas, dispepsia <sup>1</sup> , sensación de quemazón en los labios <sup>1</sup> , caries dental <sup>1</sup> , estomatitis (aftosa)	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea <sup>1</sup> , urticaria <sup>1</sup> , prurito, hiperhidrosis <sup>1</sup>	Poco frecuentes
	Angioedema <sup>1</sup>	Raras
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares, mialgias, dolor en las extremidades <sup>1</sup> , dolor torácico musculoesquelético <sup>1</sup>	Poco frecuentes
	Retraso en el crecimiento <sup>1</sup>	Muy raras
Trastornos renales y urinarios	Disuria, retención urinaria, nefritis <sup>1</sup>	Raras
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga <sup>1</sup>	Poco frecuentes
	Astenia	Raras
	Edema periférico <sup>1</sup>	Muy raras
Exploraciones complementarias	Aumento de la proteína C reactiva <sup>1</sup> , aumento del recuento de plaquetas <sup>1</sup> , aumento de ácidos grasos libres <sup>1</sup> , aumento de insulina en sangre <sup>1</sup> , aumento de cuerpos cetónicos en sangre <sup>1</sup> , disminución del cortisol <sup>1</sup>	Poco frecuentes
	Aumento de la presión arterial <sup>1</sup> , disminución de la presión arterial <sup>1</sup>	Raras

Acta No. 19 de 2019 SEM

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



Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
	Disminución de la densidad ósea <sup>1</sup>	Muy raras

<sup>1</sup> Reacciones adversas notificadas en la Ficha Técnica o RCP para al menos uno de los componentes individuales, pero no observadas como reacciones adversas en el desarrollo clínico de Trimbow

Entre las reacciones adversas observadas, las siguientes se asocian típicamente con:

**Dipropionato de beclometasona:** neumonía, infecciones fúngicas orales, infección fúngica de las vías respiratorias bajas, disfonía, irritación de garganta, hiperglucemia, trastornos psiquiátricos, disminución del cortisol, visión borrosa.

**Formoterol:** hipopotasemia, hiperglucemia, temblor, palpitaciones, espasmos musculares, prolongación del QT electrocardiográfico, aumento de la presión arterial, disminución de la presión arterial, fibrilación auricular, taquicardia, taquiarritmia, angina de pecho (estable e inestable), extrasístoles ventriculares, ritmo nodal.

**Glicopirronio:** glaucoma, fibrilación auricular, taquicardia, palpitaciones, sequedad de boca, caries dental, disuria, retención urinaria, infección del tracto urinario.

#### 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.

#### Interacciones:

##### Interacciones farmacocinéticas

Dado que el glicopirronio se elimina principalmente por vía renal, podrían producirse interacciones medicamentosas con los medicamentos que afectan a los mecanismos de excreción renal. El efecto de la inhibición del transporte de cationes orgánicos (usando cimetidina como inhibidor sonda de los



transportadores OCT2 y MATE1) en los riñones sobre la eliminación del glicopirronio inhalado mostró un aumento limitado de la exposición sistémica total (AUC<sub>0-t</sub>), del 16 %, y una ligera disminución del aclaramiento renal, del 20 %, debido a la administración concomitante de cimetidina.

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

### Interacciones farmacodinámicas

#### Relacionadas con el formoterol

Se deben evitar los betabloqueantes no selectivos (incluidos los colirios) en los pacientes tratados con formoterol inhalado. Si se administran por motivos de urgencia, el efecto del formoterol se verá reducido o suprimido.

El uso concomitante de otros medicamentos beta adrenérgicos puede provocar efectos potencialmente aditivos; por lo tanto, se requiere precaución cuando se prescriban otros medicamentos beta adrenérgicos concomitantemente con formoterol.

El tratamiento concomitantemente con quinidina, disopiramida, procainamida, antihistamínicos, inhibidores de la monoamino oxidasa, antidepresivos tricíclicos y fenotiazinas puede prolongar el intervalo QT y aumentar el riesgo de arritmias ventriculares. Además, la L dopa, la L tiroxina, la oxitocina y el alcohol pueden reducir la tolerancia cardiaca a los simpaticomiméticos beta<sub>2</sub>.

El tratamiento concomitante con inhibidores de la monoamino oxidasa, incluidos los medicamentos con propiedades similares como la furazolidona y la procarbazona, pueden desencadenar reacciones hipertensivas.

Existe un riesgo elevado de arritmias en los pacientes sometidos a anestesia concomitante con hidrocarburos halogenados.

El tratamiento concomitante con derivados xantínicos, esteroides o diuréticos puede potenciar un posible efecto hipotasémico de los agonistas beta<sub>2</sub>. La

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



**hipopotasemia puede aumentar la propensión a las arritmias en los pacientes tratados con glucósidos digitálicos.**

**Relacionadas con el glicopirronio**

**No se ha estudiado la administración concomitante a largo plazo de Trimbow con otros medicamentos que contienen anticolinérgicos y, por lo tanto, no se recomienda su administración.**

**Excipientes**

**Trimbow contiene una pequeña cantidad de etanol. Existe una posibilidad teórica de interacción en los pacientes particularmente sensibles tratados con disulfiram o metronidazol.**

**Vía de administración: Inhalatoria**

**Dosificación y Grupo etario:**

**Posología**

**Adultos**

**La dosis recomendada es de dos inhalaciones de Trimbow dos veces al día. La dosis máxima es de dos inhalaciones de Trimbow dos veces al día.**

**Poblaciones especiales**

**Pacientes de edad avanzada**

**No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (igual o superior a 65 años).**

**Insuficiencia renal**

**Trimbow puede usarse en la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. El uso de Trimbow en pacientes con insuficiencia renal grave o nefropatía terminal que requiere diálisis, especialmente si se asocia a una reducción significativa del peso corporal, solo se debe considerar si el beneficio esperado supera el posible riesgo.**

**Insuficiencia hepática**

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



La salud  
es de todos

Minsalud

**No hay datos relevantes sobre el uso de Trimbow en los pacientes con insuficiencia hepática grave y el medicamento se debe usar con precaución en estos pacientes .**

#### **Población pediátrica**

**El uso de Trimbow en la población pediátrica (de edad inferior a 18 años) para la indicación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) no es relevante.**

#### **Forma de administración**

**Uso por vía inhalatoria.**

**Para garantizar la adecuada administración del medicamento, un médico u otro profesional sanitario debe instruir al paciente sobre cómo utilizar correctamente el inhalador, así como comprobar periódicamente la idoneidad de la técnica inhalatoria del paciente. Se debe aconsejar al paciente que lea detenidamente el prospecto y siga las instrucciones de uso incluidas en el mismo.**

**Tras la inhalación, los pacientes deben enjuagarse la boca o hacer gárgaras con agua sin tragarla o cepillarse los dientes.**

**Trimbow viene provisto de un contador de dosis en la parte posterior del inhalador, que indica cuántas pulsaciones quedan. En el envase a presión de 120 pulsaciones, cada vez que el paciente presiona el dispositivo se libera una dosis de solución y el contador resta una unidad.**

**Se debe advertir a los pacientes que no dejen caer el inhalador, ya que ello podría provocar que descontara el contador.**

**Condición de venta: Venta con fórmula médica**

**Norma Farmacológica: 16.3.0.0.N20**

**Adicionalmente, la Sala considera que el inserto y la información para prescribir deben presentarse junto con el registro sanitario ajustados a la indicación del presente correo.**

**Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la**

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

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







**periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.**

### **3.1.4.2. EUTEBROL DUO**

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

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

Forma farmacéutica: Cápsula de liberación prolongada

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

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

Precauciones:

Embarazo:

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

Lactancia:

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

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



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

**Uso pediátrico:**

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

**Uso geriátrico:**

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

**Insuficiencia renal:**

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

**Insuficiencia hepática:**

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

**Advertencias:**

**Anestesia:**

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

**Afecciones cardiovasculares:**

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

**Úlcera péptica y hemorragia digestiva:**

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



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

#### Náuseas y vómitos:

Se ha demostrado que, cuando se inicia, como una consecuencia previsible de sus propiedades farmacológicas, el clorhidrato de donepezilo produce diarrea, náuseas y vómitos. Aunque en la mayoría de los casos, estos efectos fueron leves y transitorios, a veces de una a tres semanas, y se resolvieron durante el uso continuado de clorhidrato de donepezilo, los pacientes deben someterse a un seguimiento estrecho al inicio del tratamiento.

#### Afecciones genitourinarias:

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

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

#### Convulsiones:

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

#### Afecciones pulmonares:

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

#### Reacciones adversas:

#### Clorhidrato de Memantina:

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



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

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

Trastornos gastrointestinales:

Diarrea, constipación, dolor abdominal, vómitos.

Infecciones e Infestaciones:

Gripe.

Estudios complementarios:

Aumento de peso.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Dolor de espalda.

Trastornos del sistema nervioso:

Cefalea, mareos, somnolencia.

Trastornos psiquiátricos:

Ansiedad, depresión, agresividad.

Trastornos renales y urinarios:

Incontinencia urinaria.

Trastornos Vasculares:

Hipertensión, hipotensión.

Clorhidrato de Donepezilo:

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

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



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

Organismo en su totalidad:

Accidente, infección, cefalea, dolor, dolor de espalda, fiebre, dolor torácico.

Sistema Cardiovascular:

Hipertensión, hemorragia, síncope.

Sistema Digestivo:

Diarrea, vómitos, anorexia, náusea.

Sistema hemático y linfático:

Equimosis.

Sistemas metabólico y nutricional:

Aumento de creatina fosfoquinasa, deshidratación, hiperlipidemia.

Sistema nervioso:

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

Piel y anexos:

Eczema.

Sistema urogenital:

Incontinencia urinaria.

Otras reacciones:

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

Clorhidrato de memantina:

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



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

Clorhidrato de donepezilo:

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

Interacciones:

Uso de memantina con medicamentos que alcalinizan la orina:

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

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

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

Uso de memantina con inhibidores de la colinesterasa:

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

Efecto de la memantina en el metabolismo de otros fármacos:

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



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

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

Efecto de otros fármacos sobre memantina:

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

Drogas eliminadas vía renal:

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

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

Drogas altamente unidas a proteínas plasmáticas:

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

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





Efecto de otros medicamentos sobre el metabolismo de donepezilo:

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

Uso de donepezilo con anticolinérgicos:

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

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

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

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

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

Drogas altamente unidas a proteínas:

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

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



La salud  
es de todos

Minsalud

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

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

Para los pacientes estabilizados con donepezilo que no reciben memantina actualmente:

Iniciar el tratamiento con la menor dosis de la combinación disponible, administrada una vez al día por la noche. La dosis debe aumentarse, hasta la dosis de mantenimiento recomendada de 28 mg/10 mg una vez al día.

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

Para pacientes estabilizados con donepezilo y memantina por separado:

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

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

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

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

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

Dosificación en pacientes con insuficiencia renal grave:

Para los pacientes estabilizados con donepezilo que no reciben memantina actualmente:

Los pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina 5-29 ml/min, basado en la ecuación de Cockcroft-Gault), deben iniciar el tratamiento con la menor dosis de la combinación disponible. La dosis debe aumentarse hasta la dosis de

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



mantenimiento recomendada de 14 mg /10 mg/día, por la noche después de un mínimo de una semana.

Para pacientes estabilizados con donepezilo y memantina por separado:

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Inserto allegado mediante radicado 20191031682

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

### 3.1.5 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

#### 3.1.5.1. MIDRIUS® GOTAS

Expediente : 20153086  
Radicado : 20181217342 / 20191066858  
Fecha : 10/04/2019  
Interesado : Vesalius Pharma S.A.S.

Composición: Cada mL contiene 10 mg de Midodrina Clorhidrato equivalente

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones:

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



“Vasoconstrictor, coadyuvante en el manejo de la hipotensión ortostática sintomática severa”. Se recomienda su uso en pacientes que han sufrido un deterioro considerable y para quienes los cuidados clínicos estándar, incluyendo el tratamiento no farmacológico (tal como el uso de medidas de soporte), expansión de fluidos, y cambios en el estilo de vida, no han sido exitosos.

#### Contraindicaciones:

Este medicamento está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los componentes de la formulación, mujeres en estado de embarazo, en lactancia y en pacientes hipertensos. También está contraindicada en pacientes con alteraciones cardíacas severas, enfermedades renales, retención urinaria, feocromocitoma y tiroxicosis. El tratamiento debe suspenderse si aparece hipertensión supina.

#### Precauciones y advertencias:

Alteraciones aterosclerótica especialmente con síntomas de angina intestinal o claudicación de las piernas; alteraciones en la próstata, es recomendable medir la función renal antes de comenzar el tratamiento; alteraciones del sistema nervioso autónomo graves, ya que puede contribuir a una mayor reducción de la presión sanguínea en posición de pie. Control regular de la presión sanguínea ortostática debido al riesgo de hipertensión en posición supina, interrumpir el tratamiento si se produce y no responde a la reducción de la dosis. Monitorear a los pacientes por los posibles efectos secundarios de la HTA. No hay datos disponibles sobre su uso en niños, ancianos, pacientes con alteraciones en la función hepática y renal.

#### Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes son: Escalofríos (piel de gallina), parestesia y prurito (especialmente en el cuero cabelludo). Con menos frecuencia se ha observado hipertensión supina, retención urinaria, dolor de cabeza, náuseas y dispepsia.

Debe considerar la relación riesgo-beneficio cuando existan las siguientes condiciones médicas: deterioro en la función hepática o renal, sensibilidad a la midodrina, problemas visuales (asociados o no con diabetes)

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



#### Interacciones:

Cuando se administra concomitantemente con hidrocloreto de midodrina, los glucósidos cardíacos pueden potenciar o precipitar la bradicardia, bloqueo auricular o arritmia.

El riesgo de hipertensión aumenta con la administración concomitante de medicamentos que aumentan la presión arterial (fenilefrina, pseudoefedrina, efedrina, dihidroergotamina, hormonas tiroideas o doxapamina): Evite el uso concomitante de medicamentos que aumenten la presión arterial. Si no se puede evitar el uso concomitante, controle de cerca la presión arterial.

Evite el uso de inhibidores MAO o Linezolid con midodrina.

El hidrocloreto de midodrina se ha usado en pacientes tratados concomitantemente en terapia con esteroides que retienen sal (es decir, acetato de fludrocortisona). El potencial de hipertensión supina se debe controlar cuidadosamente en estos pacientes y se puede minimizar reduciendo la dosis de acetato de fludrocortisona o disminuyendo la ingesta de sal antes de iniciar el tratamiento con hidrocloreto de midodrina. Los bloqueadores  $\alpha$ -adrenérgicos como prazosin, terazosin, y doxazosin, puede antagonizar los efectos de hidrocloreto de midodrina.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Dosis actual en adultos: Tratamiento de hipotensión ortostática idiopática: oral, 10 mg tres veces al día en intervalos de aproximadamente cuatro horas durante las horas del día (propriadamente dicho), tomada al momento de levantarse en la mañana, al medio día y en la tarde (no después de las 6 pm). La dosis puede ser administrada en intervalos de 3 horas, de ser necesario, para control de síntomas. Sin embargo la midodrina no debe administrarse después de la cena o con menos de 4 horas antes de la hora de acostarse.

Nota: dosis únicas de hasta 20 mg están asociadas con hipertensión supina sistólica persistente y severa, lo que ocurre en 45% de los pacientes. Se recomienda una dosis inicial de 2.5 mg en pacientes con función renal normal.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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



**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019002399 emitido mediante Acta No. 04 de 2019, numeral 3.1.5.1, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

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

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 04 de 2019 SEM, numeral 3.1.5.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica del producto de la referencia dado que el producto está aún en proceso de desarrollo y no se han presentado los datos de estabilidad de la preparación que asegure un comportamiento equivalente en cuanto a sistema de entrega frente al producto aceptado en normas farmacológicas en tabletas.

Adicionalmente, la información presentada corresponde a datos que están en idioma alemán y un informe de análisis químico y microbiológico que no dan respuesta a lo solicitado.

### 3.1.5.2. TIOLCHICOSIDO 4MG+ NAPROXENO 240MG

Expediente : 20151300  
Radicado : 20181189940 / 20191050063  
Fecha : 19/03/2019  
Interesado : Laboratorios La Santé S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 4 mg de Ticolchicosido + 250 mg de Naproxeno

Forma farmacéutica: Cápsula dura con contenido líquido

Indicaciones:

Analgésico y relajante muscular

Contraindicaciones:

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





- Pacientes con hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los componentes de la fórmula.
- No debe emplearse durante el embarazo o la lactancia, ni en mujeres en edad fértil que no estén tomando medidas anticonceptivas.
- No debe emplearse en menores de 18 años.
- Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas conocidas al ácido acetil salicílico o a cualquiera de los AINEs.
- Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedentes de enfermedad ácido péptica.
- Disfunción hepática o renal (depuración de creatinina  $<30$  mL/min).
- Pacientes con miastenia gravis, parálisis flácida o hipotonía muscular.
- Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la colchicina u otras sustancias químicamente relacionadas.
- Pacientes con hipersensibilidad a los salicilatos u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).
- Pacientes con diagnóstico o antecedentes de enfermedad convulsiva, pacientes con lesión cerebral, alteración de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica o en aquellos con factores de riesgo o predisposición a desarrollar síndrome convulsivo.
- Se debe administrar con precaución o evitar su empleo en pacientes con depleción del volumen intravascular, alteraciones de la coagulación, pacientes con alteraciones hematológicas, hipertensión o en aquellos con alteración de la función cardíaca.

#### Precauciones y advertencias:

- Manténgase fuera del alcance de los niños; no exceda la dosis recomendada.
- No debe ser administrado por períodos superiores a siete días
- Puede producir reacciones de fotosensibilidad por lo tanto no es recomendable la exposición solar mientras se ingiere el medicamento.
- Reducir la dosis en caso de diarrea.
- El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.
- El naproxeno puede disminuir la agregación plaquetaria y prolongar el tiempo de sangría: Pacientes con trastornos de la coagulación o en tratamientos con anticoagulantes deben ser observados con especial atención.

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





- Toda mujer que se halle durante su vida fértil, debe utilizar un método anticonceptivo durante el tratamiento.
- Riesgo de problemas de fertilidad en el desarrollo fetal y cáncer.
- El Tiocolchicosido no debe utilizarse en el tratamiento de trastornos músculo-esqueléticos de carácter crónico.
- Los estudios preclínicos demostraron que metabolito M2 del Tiocolchicosido (SL59.0955) indujo aneuploidia (es decir, un número desigual de cromosomas en células que se dividen) en concentraciones próximas a la exposición humana observada con dosis de 8mg dos veces al día por vía oral. La aneuploidia se considera un factor de riesgo para la teratogenicidad, la toxicidad embrio-fetal, el aborto espontáneo y la reducción de la fertilidad masculina, así como un posible factor de riesgo para el cáncer

Reacciones adversas:

Para el Tiocolchicosido

- Algunos de los eventos adversos más frecuentemente reportados son: Cefalea, dispepsia, epigastralgia, pirosis, alteración en la consistencia de las heces y/o diarrea.
- Otros eventos reportados con menor frecuencia son: Reacciones de fotosensibilidad, reacciones alérgicas (eritema, rash, dermatitis, prurito, urticaria, angioedema, broncoespasmo y excepcionalmente shock anafiláctico), fotofobia, dolor abdominal, náuseas, vómito alteraciones de boca, incremento de la salivación, estreñimiento, fasciculaciones, incontinencia urinaria, rubor facial y visión borrosa.
- Se ha reportados somnolencia, cansancio, insomnio y mareos pero con una incidencia similar a la reportada en el grupo placebo en los estudios clínicos, y significativamente menor en comparación con otros relajantes musculares.
- Se ha publicado un caso de un evento adverso desulfahemoglobinemia, aunque no existe la certeza de una relación causal.

Para el Naproxeno

- Se han observado con mayor frecuencia malestar abdominal, estreñimiento, diarrea, dispepsia, pirosis, náuseas y estomatitis
- En algunos pacientes se puede presentar mareo, somnolencia, cefalea, vértigo, equimosis, prurito, púrpura, erupciones cutáneas, sudoración, acúfenos, alteraciones de la visión, disnea, edema y palpitaciones

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



#### Interacciones:

##### Para el Tiocolchicosido

- Se ha establecido que dadas las propiedades de unión a las proteínas plasmáticas y a las células del compartimiento sanguíneo por parte del tiocolchicosido, se estima una baja probabilidad de presentar desplazamiento de sus sitios de unión por causa de interacciones con otros fármacos. A la fecha no se han publicado interacciones farmacológicas clínicamente significativas con otros fármacos cuando se utiliza a las dosis y tiempo de tratamiento recomendadas.

##### Para el Naproxeno

- Debido a la alta unión del naproxeno a las proteínas plasmáticas se debe monitorizar a los pacientes que simultáneamente reciben hidantoína, anticoagulantes o sulfonilureas. La administración simultánea con antiácidos o colestiramina; así como con los alimentos puede retardar la absorción de naproxeno, pero no afecta su extensión. Los AINEs inhiben el efecto natriurético de la furosemida y la depuración renal del litio con el consiguiente puede incrementar sus niveles plasmáticos. Los AINEs como el Naproxeno puede reducir el efecto antihipertensivo de los beta-bloqueadores. El probenecid incrementa la concentración plasmática del naproxeno y prolonga su vida media en forma importante. Naproxeno reduce la secreción tubular del metotrexato con un posible incremento del riesgo de toxicidad del metotrexato. Igual que con otros AINEs, el naproxeno puede incrementar el riesgo del daño renal asociado con el uso de IECA. Naproxeno se debe suspender 48 horas antes del test de función adrenal porque puede interferir con la técnica analítica para 17 cetoesteroides; también interfiere con la técnica analítica de 5 hidroxindol acético.

#### Vía de administración: Oral

#### Dosificación y Grupo etario:

Adultos mayores de 18 años: Tomar 1 a 2 cápsulas cada 12 horas.

La dosis oral máxima recomendada de tiocolchicosido es de 8mg cada 12 horas, la duración del tratamiento no debe ser superior a 7 días consecutivos

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



La salud  
es de todos

Minsalud

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019001043 emitido mediante Acta No. 37 de 2018, numeral 3.1.5.1., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 37 de 2018 SEM, numeral 3.1.5.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la comisión revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

**Composición:** Cada cápsula contiene 4 mg de Ticolchicosido + 250 mg de Naproxeno

**Forma farmacéutica:** Cápsula dura con contenido líquido

**Indicaciones:**

**Analgésico y relajante muscular**

**Contraindicaciones:**

- **Pacientes con hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los componentes de la fórmula.**
- **No debe emplearse durante el embarazo o la lactancia, ni en mujeres en edad fértil que no estén tomando medidas anticonceptivas.**
- **No debe emplearse en menores de 18 años.**
- **Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas conocidas al ácido acetil salicílico o a cualquiera de los AINEs.**
- **Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedentes de enfermedad ácido péptica.**
- **Disfunción hepática o renal (depuración de creatinina <30 mL/min).**

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



- **Pacientes con miastenia gravis, parálisis flácida o hipotonía muscular.**
- **Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la colchicina u otras sustancias químicamente relacionadas.**
- **Pacientes con hipersensibilidad a los salicilatos u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).**
- **Pacientes con diagnóstico o antecedentes de enfermedad convulsiva, pacientes con lesión cerebral, alteración de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica o en aquellos con factores de riesgo o predisposición a desarrollar síndrome convulsivo.**
- **Se debe administrar con precaución o evitar su empleo en pacientes con depleción del volumen intravascular, alteraciones de la coagulación, pacientes con alteraciones hematológicas, hipertensión o en aquellos con alteración de la función cardiaca.**
- **Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario)**

#### **Precauciones y advertencias:**

- **Manténgase fuera del alcance de los niños; no exceda la dosis recomendada.**
- **No debe ser administrado por períodos superiores a siete días**
- **Puede producir reacciones de fotosensibilidad por lo tanto no es recomendable la exposición solar mientras se ingiere el medicamento.**
- **Reducir la dosis en caso de diarrea.**
- **El uso concomitante con el ácido acetyl salicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.**
- **El naproxeno puede disminuir la agregación plaquetaria y prolongar el tiempo de sangría: Pacientes con trastornos de la coagulación o en tratamientos con anticoagulantes deben ser observados con especial atención.**
- **Toda mujer que se halle durante su vida fértil, debe utilizar un método anticonceptivo durante el tratamiento.**
- **Riesgo de problemas de fertilidad en el desarrollo fetal y cáncer.**
- **El Tiocolchicosido no debe utilizarse en el tratamiento de trastornos músculo-esqueléticos de carácter crónico.**
- **Los estudios preclínicos demostraron que metabolito M2 del Tiocolchicosido (SL59.0955) indujo aneuploidia (es decir, un número desigual de cromosomas en células que se dividen) en concentraciones próximas a la exposición humana observada con dosis de 8mg dos**

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



veces al día por vía oral. La aneuploidia se considera un factor de riesgo para la teratogenicidad, la toxicidad embrio-fetal, el aborto espontáneo y la reducción de la fertilidad masculina, así como un posible factor de riesgo para el cáncer

#### Reacciones adversas:

##### Para el Tiocolchicosido

- Algunos de los eventos adversos más frecuentemente reportados son: Cefalea, dispepsia, epigastralgia, pirosis, alteración en la consistencia de las heces y/o diarrea.
- Otros eventos reportados con menor frecuencia son: Reacciones de fotosensibilidad, reacciones alérgicas (eritema, rash, dermatitis, prurito, urticaria, angioedema, broncoespasmo y excepcionalmente shock anafiláctico), fotofobia, dolor abdominal, náuseas, vómito alteraciones de boca, incremento de la salivación, estreñimiento, fasciculaciones, incontinencia urinaria, rubor facial y visión borrosa.
- Se ha reportados somnolencia, cansancio, insomnio y mareos pero con una incidencia similar a la reportada en el grupo placebo en los estudios clínicos, y significativamente menor en comparación con otros relajantes musculares.
- Se ha publicado un caso de un evento adverso desulfahemoglobinemia, aunque no existe la certeza de una relación causal.

##### Para el Naproxeno

- Se han observado con mayor frecuencia malestar abdominal, estreñimiento, diarrea, dispepsia, pirosis, náuseas y estomatitis
- En algunos pacientes se puede presentar mareo, somnolencia, cefalea, vértigo, equimosis, prurito, púrpura, erupciones cutáneas, sudoración, acúfenos, alteraciones de la visión, disnea, edema y palpitaciones

#### Interacciones:

##### Para el Tiocolchicosido

- Se ha establecido que dadas las propiedades de unión a las proteínas plasmáticas y a las células del compartimiento sanguíneo por parte del

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



tiocolchicosido, se estima una baja probabilidad de presentar desplazamiento de sus sitios de unión por causa de interacciones con otros fármacos. A la fecha no se han publicado interacciones farmacológicas clínicamente significativas con otros fármacos cuando se utiliza a las dosis y tiempo de tratamiento recomendadas.

#### Para el Naproxeno

- Debido a la alta unión del naproxeno a las proteínas plasmáticas se debe monitorizar a los pacientes que simultáneamente reciben hidantoína, anticoagulantes o sulfonilureas. La administración simultánea con antiácidos o colestiramina; así como con los alimentos puede retardar la absorción de naproxeno, pero no afecta su extensión. Los AINEs inhiben el efecto natriurético de la furosemida y la depuración renal del litio con el consiguiente puede incrementar sus niveles plasmáticos. Los AINEs como el Naproxeno puede reducir el efecto antihipertensivo de los beta-bloqueadores. El probenecid incrementa la concentración plasmática del naproxeno y prolonga su vida media en forma importante. Naproxeno reduce la secreción tubular del metotrexato con un posible incremento del riesgo de toxicidad del metotrexato. Igual que con otros AINEs, el naproxeno puede incrementar el riesgo del daño renal asociado con el uso de IECA. Naproxeno se debe suspender 48 horas antes del test de función adrenal porque puede interferir con la técnica analítica para 17 cetoesteroides; también interfiere con la técnica analítica de 5 hidroxindol acético.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

**Adultos mayores de 18 años: Tomar 1 a 2 cápsulas cada 12 horas.**

La dosis oral máxima recomendada de tiocolchicosido es de 8mg cada 12 horas, la duración del tratamiento no debe ser superior a 7 días consecutivos

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 15.1.0.0.N20

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





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

### **3.1.5.3. MEBEMINT® TABLETAS**

Expediente : 20156747  
Radicado : 20181268361  
Fecha : 27/12/2018  
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

#### Composición:

Cada Tableta recubierta contiene 200 mg de Mebeverina clorhidrato

Forma farmacéutica: Tableta gastroresistente o de liberación retardada

#### Indicaciones:

Indicado en el tratamiento sintomático de dolor y espasmos abdominales, alteraciones intestinales y molestias intestinales en relación con el síndrome del intestino irritable. Tratamiento de espasmo gastrointestinal secundario a enfermedad orgánica.

#### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus componentes. Íleo paralítico.

No existen estudios adecuados ni bien controlados durante el embarazo y la lactancia, por lo cual se contraindica su administración en estas situaciones. Mucoviscidosis. Porfiria.

Niños menores de 10 años

#### Precauciones y advertencias:

Ocasionalmente el producto puede producir mareos y/o vértigo y este efecto debe ser considerado respecto a la habilidad de conducir y operar maquinaria. Insuficiencia renal y hepática graves. Pacientes con problemas cardíacos

Precaución en pacientes con glaucoma e hipertrofia prostática.

#### Reacciones adversas:

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





La salud  
es de todos

Minsalud

Se han reportado los siguientes eventos adversos: hipersensibilidad, cefalea, mareo, depresión, diarrea y constipación han sido reportados de forma aislada. Otros eventos adversos son: reacciones alérgicas (urticaria, exantema, edema facial, angioedema), reacciones de hipersensibilidad (inclusive anafilácticas).

Interacciones:

No se han reportado interacciones clínicamente significativas.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada de MEBEMINT® en adultos es de 1 tableta 2 veces al día, vía oral, antes de las comidas.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181268361

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

#### **3.1.5.4. TRAMADOL CLORHIDRATO 25MG CÁPSULAS DE LIBERACIÓN INMEDIATA + DICLOFENACO SÓDICO 25MG CÁPSULAS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO**

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

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



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

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

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

Contraindicaciones:

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

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

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

Insuficiencia hepática grave.

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

Menores de 18 años.

Lactancia.

Epilepsia no controlada con tratamiento.

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

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

Precauciones y advertencias:

Precauciones:

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

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



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

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

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

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

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

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

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

Si las pruebas de función hepática anormales persisten o empeoran, si se desarrollan signos o síntomas clínicos consistentes con el desarrollo de la enfermedad hepática o si ocurren otras manifestaciones (eosinofilia, sarpullido), Tramadol + Diclofenaco deberá ser discontinuado, puede ocurrir hepatitis sin síntomas prodrómicos. Tramadol + Diclofenaco sólo deberá usarse después de una cuidadosa consideración de la relación riesgo/ beneficio en pacientes con: trastornos congénitos del metabolismo de las porfirinas (e.g. porfiria aguda intermitente); Lupus eritematoso sistémico (les) y enfermedad mixta del tejido conectivo. Particularmente la supervisión

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



médica cuidadosa es necesaria en: · disfunción renal, trastornos de la función hepática inmediatamente después de una cirugía mayor. · Pacientes que sufren de fiebre del heno, pólipos nasales o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, debido a que tienen un alto riesgo de reacciones alérgicas. Estas pueden ser en la forma de ataques de asma ("asma analgésica"), edema angioneurótico o urticaria.

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

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

#### Advertencias:

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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



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

Sólo expertos deben iniciar los pasos médicos adecuados.

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

La administración a largo plazo de analgésicos puede provocar dolor de cabeza que no debe ser tratado incrementando la dosis del medicamento. En general, la toma habitual de analgésicos, en particular combinados con diferentes sustancias analgésicas, puede llevar a un daño renal permanente con el riesgo de insuficiencia renal (nefropatía analgésica). · el uso concomitante de Tramadol + Diclofenaco y alcohol puede intensificar los efectos secundarios relacionados con la sustancia, particularmente los que afecten al tracto gastrointestinal o al sistema nervioso central. Solamente puede ser administrado con precaución especial en pacientes con dependencia a opioides, con traumatismo craneoencefálico, shock, nivel de consciencia disminuido de origen desconocido, trastornos en el centro respiratorio o de la función respiratoria, o con presión intracraneal elevada.

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

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

Se han presentado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosis recomendados. Este riesgo puede aumentar si se supera el límite superior de la dosis máxima diaria recomendada de hidrocloruro de tramadol (400 mg). El riesgo de convulsiones también puede aumentar en pacientes con epilepsia, si está recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo, pacientes con antecedentes de

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





convulsiones o en pacientes con un riesgo reconocido de convulsiones (como traumatismo craneoencefálico, trastornos metabólicos, abstinencia de alcohol y drogas, infecciones del SNC). En sobredosis de tramadol, administración de naloxona puede aumentar el riesgo de convulsiones. Los pacientes epilépticos o susceptibles de presentar crisis epilépticas, sólo deberán ser tratados con tramadol si las circunstancias lo requieren.

Pueden producirse síntomas de síndrome de abstinencia, similares a aquellos producidos tras la retirada de los opioides, incluso a dosis terapéuticas y por tratamientos cortos. Los síntomas del síndrome de abstinencia pueden ser evitados por una disminución gradual de la dosificación en el momento de la discontinuación especialmente después de tratamientos largos. Raramente se han notificado casos de dependencia y abuso. Un tratamiento a largo plazo puede inducir tolerancia, así como dependencia psíquica y física. En los pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de medicamentos, sólo debería ser administrado durante períodos cortos y bajo estricto control médico.

Tramadol no es un sustituto apropiado en los pacientes con dependencia a opioides porque, aunque es un agonista opioide, tramadol no suprime los síntomas del síndrome de abstinencia a la morfina.

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

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

El uso de opioides puede causar insuficiencia suprarrenal.

El uso crónico de opioides puede producir disminución de la libido, impotencia o infertilidad.

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





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 psicótrpos.

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

Reacciones adversas:

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

Las frecuencias se definen como se indica a continuación:

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

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

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:

Muy raros: dishematopoyesis (anemia aplásica, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, agranulocitosis), anemia hemolítica. Los primeros signos pueden ser

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



fiebre, dolor de garganta, heridas superficiales en la boca, síntomas gripales, agotamiento severo, hemorragias nasales y hemorragia de la piel.

#### Trastornos cardiacos

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

Raros: bradicardia

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

#### Trastornos de la visión:

Raros: visión borrosa, miosis, midriasis

Muy raros: trastornos visuales (visión doble)

Trastornos del oído y del laberinto:

Muy raros: tinnitus, trastornos auditivos transitorios

Trastornos gastrointestinales:

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

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

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

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



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

#### Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Comunes: fatiga

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

#### Trastornos hepato-biliares

Comunes: transaminasas elevadas

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

Muy raros: hepatitis fulminante

#### Infecciones e infestaciones:

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

#### Investigaciones

Muy raros: bajos niveles de hemoglobina.

#### Trastornos del sistema inmunológico:

Raros: reacciones hipersensibilidad. Puede presentarse en la forma de edema facial, inflamación de la lengua y laringe interna con constricción del tracto respiratorio (edema angioneurótico), disnea, broncoespasmo, jadeo, taquicardia, hipotensión que

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



culmina en shock inminente, anafilaxia. En el caso de uno de estos síntomas, que puede presentarse incluso cuando la preparación se usa por primera vez, tramadol clorhidrato/diclofenaco sódico se deberá discontinuar y será necesario tratamiento médico inmediato.

Metabolismo y trastornos nutricionales:

Comunes: pérdida del apetito

Raros: cambios en el apetito

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Raros: debilidad motora

Trastornos del sistema nervioso:

Muy comunes: mareos

Comunes: cefalea, somnolencia, agitación, irritabilidad

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

Muy raros: desorientación, espasmos musculares, temblores

Desconocidos: trastornos del habla

Trastornos psiquiátricos:

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

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



tinnitus y síntomas inusuales del SNC (i.e. confusión, delirios, despersonalización, desrealización, paranoia).

Muy raros: depresión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:

Raros: depresión respiratoria, disnea

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

Se ha reportado empeoramiento del asma para tramadol.

Muy raros: neumonitis

Trastornos del sistema renal y urinario

No comunes: retención de fluidos

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

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Comunes: sudoración, prurito, sarpullido

No comunes: alopecia, urticaria

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

Trastornos vasculares:

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



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

Muy raros: Hipertensión

Interacciones:

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

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

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





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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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





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

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

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

- Inhibidores de agregación trombocitaria como el ácido acetilsalicílico y (ISRS): Incremento en el riesgo de hemorragia gastrointestinal.

- La administración de TRAMADOL + DICLOFENACO dentro del lapso de 24 horas antes o después de metotrexato puede incrementarse.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología:

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

Adultos y adolescentes mayores de 16 años:

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



con interrupciones en el tratamiento) para establecer si es necesario ampliar, y en qué grado, un tratamiento adicional.

**Niños:**

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

**Pacientes geriátricos:**

Generalmente no es necesario un ajuste de dosis en pacientes de hasta 75 años de edad sin disfunción renal y/o hepática manifiesta clínicamente. La eliminación del tramadol se puede prolongar en pacientes mayores de 75 años de edad. Por lo tanto, si resulta necesario, el intervalo de dosificación se ampliará de acuerdo con las necesidades del paciente. Tramadol+Diclofenaco deberá utilizarse con precaución en aquellos pacientes que generalmente son propensos a padecer reacciones adversas a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos. En particular, se recomienda utilizar la dosis efectiva más baja en pacientes de edad avanzada, o aquellos con bajo peso corporal; el paciente deberá ser monitoreado para supervisar si se presenta sangrado GI durante la terapia. Insuficiencia renal/diálisis e insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática la eliminación del tramadol puede ser más lenta. En estos pacientes, la prolongación de los intervalos de dosificación debe ser considerada con precaución de acuerdo con los requerimientos del paciente. Para pacientes con disfunción renal y/o hepática severa, no se recomienda el uso de la combinación de dosis fija de clorhidrato de tramadol y diclofenaco sódico.

**Método de Administración:**

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica

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



**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

### **3.1.6. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA CONCENTRACIÓN**

#### **3.1.6.1. DIENOGEST 2MG TABLETA**

Expediente : 20152520

Radicado : 20181208583 / 20191066001

Fecha : 09/04/2019

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

Composición: Cada tableta contiene 2 mg de Dienogest

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Anticonceptivo Hormonal Oral con propiedades antiandrogénicas, útil en el tratamiento de los síntomas de androgenización como acné, hirsutismo y seborrea.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.
- Pacientes con sospecha o en estado de embarazo.
- Trastorno tromboembólico venoso activo.
- Presencia o antecedentes de enfermedad arterial y cardiovascular (por ejemplo, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, cardiopatía isquémica).
- Diabetes mellitus con afectación vascular.
- Carcinoma mamario conocido o sospechado.
- Perturbación de la función hepática o antecedente de ictericia idiopática del embarazo.
- Presencia o antecedente de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Neoplasia estrógeno dependiente conocida o sospechada.
- Hemorragia vaginal no diagnosticada.

Precauciones y advertencias:

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



- Puede tener un ligero efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y sobre la tolerancia a la glucosa. Se debe vigilar cuidadosamente a las mujeres diabéticas, especialmente con antecedentes de diabetes mellitus gestacional, mientras toman el medicamento.
- Ocasionalmente, se puede producir cloasma, especialmente en las mujeres con antecedentes de cloasma durante el embarazo. Las mujeres con tendencia al cloasma deberán evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras estén tomando el medicamento.
- Pueden producirse folículos ováricos persistentes (muchas veces llamados quistes ováricos funcionales). La mayoría de estos folículos son asintomáticos, aunque algunos pueden acompañarse de dolor pélvico.
- Cambios en la densidad mineral ósea (DMO). El uso de Dienogest en adolescentes (entre 12 años a menos de 18 años) durante un período de tratamiento de 12 meses se asoció a una disminución en la densidad mineral ósea (DMO) en la zona lumbar de la columna vertebral (L2-L4). El cambio relativo medio en la DMO desde el inicio hasta el final del tratamiento (EOT) fue de -1,2% con un rango entre -6% y 5% (IC 95%: -1,70% y -0,78%, n = 103). Mediciones repetidas a los 6 meses después del EOT en un subgrupo con una disminución de los valores de DMO mostraron una tendencia hacia la recuperación. Cambio relativo medio desde el valor inicial: -2,3% en el EOT y -0,6% a los 6 meses después del EOT con un rango entre -9% y 6% (IC 95%: -1,20% y 0,06% (n = 60))
- Por lo general, el dienogest no parece afectar a la presión arterial de las mujeres normotensas. Sin embargo, si durante el uso del medicamento, se produce una hipertensión clínicamente significativa y sostenida, es aconsejable retirar este medicamento y tratar la hipertensión.
- Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o mal absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.
- Durante tratamientos prolongados se recomienda realizar valoración médica periódica. Suspender su uso si se presenta embarazo durante el tratamiento.

Reacciones adversas:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

- Anemia (poco frecuente)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

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



- Aumento de peso (frecuente).
- Pérdida de peso (poco frecuente).
- Depresión (poco frecuente).
- Humor inestable (poco frecuente).

#### Trastornos del sistema nervioso

- Cefalea (frecuente).
- Migraña (frecuente).
- Desequilibrio del sistema nervioso autónomo (poco frecuente).
- Trastorno de la atención (poco frecuente).

#### Trastornos psiquiátricos

- Trastorno del sueño (frecuente).
- Nerviosismo (poco frecuente).
- Ansiedad (poco frecuente).
- Depresión (poco frecuente).
- Humor inestable (poco frecuente).

#### Trastornos oculares

- Sequedad en los ojos (poco frecuente).

#### Trastornos del oído y del laberinto

- Tinnitus (poco frecuente).

#### Trastornos cardíacos

- Taquicardia (poco frecuente).

#### Trastornos vasculares

- Hipotensión (poco frecuente).

#### Trastornos respiratorios

- Disnea (poco frecuente).

#### Trastornos gastrointestinales

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



- Náuseas (frecuentes).
- Dolor abdominal (frecuente).
- Flatulencia (frecuente).
- Distensión abdominal (frecuente).
- Diarrea (poco frecuente).
- Gingivitis (poco frecuente).
- Estreñimiento (poco frecuente).

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

- Sequedad en la piel (poco frecuente).
- Hiperhidrosis (poco frecuente).
- Prurito (poco frecuente).
- Hirsutismo (poco frecuente).
- Onicoclasia (poco frecuente).
- Caspa (poco frecuente).
- Dermatitis (poco frecuente).
- Reacción de fotosensibilidad (poco frecuente).
- Trastorno de la pigmentación (poco frecuente).

#### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

- Dolor óseo (poco frecuentes).
- Espasmos musculares (poco frecuentes).
- Dolor en las extremidades (poco frecuentes).
- Pesadez de las extremidades (poco frecuentes).

#### Trastornos del aparato reproductor y de la mama

- Molestias en las mamas (frecuente).
- Quiste ovárico (poco frecuente).
- Hemorragia uterina (frecuente).
- Candidiasis vaginal (poco frecuente).
- Sequedad vulvovaginal (poco frecuente).
- Dolor pélvico (poco frecuente).

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





- Masa mamaria (poco frecuente).
- Enfermedad fibroquística de la mama (poco frecuente).
- Induración mamaria (poco frecuente).

#### Trastornos generales

- Astenia (frecuente).
- Irritabilidad (frecuente).
- Edema (poco frecuente).

#### Interacciones:

Los progestágenos, incluido el dienogest, se metabolizan principalmente por el sistema del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) localizado en la mucosa intestinal y en el hígado. Por lo tanto, los inductores o los inhibidores del CYP3A4 pueden afectar al metabolismo del progestágeno.

Un aumento del aclaramiento de las hormonas sexuales debido a inducción enzimática puede reducir el efecto terapéutico del Dienogest y causar reacciones adversas, por ejemplo, cambios en el perfil de sangrado uterino.

Una disminución del aclaramiento de las hormonas sexuales a causa de inhibición enzimática puede aumentar la exposición al dienogest y puede derivar en reacciones adversas, estos son los medicamentos que disminuyen el aclaramiento de las hormonas sexuales: fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y productos que contienen Hierba de San Juan.

Sustancias con efectos variables en el aclaramiento plasmático de las hormonas sexuales.

Muchas combinaciones de inhibidores de la proteasa del VIH e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, incluyendo combinaciones con inhibidores del VHC, pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas del progestágeno. El efecto neto de estos cambios puede ser clínicamente relevante en algunos casos.

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



Según estudios de inhibición in vitro, es poco probable que exista una interacción clínicamente relevante del dienogest con el metabolismo de otro medicamento mediado por la enzima citocromo P450.

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

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

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

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

- Eritromicina
- Claritromicina
- Ketoconazol
- Itraconazol
- Ritonavir

Según estudios de inhibición in vitro, es poco probable que exista una interacción clínicamente relevante del dienogest con el metabolismo de otro medicamento mediado por la enzima citocromo P450.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Administración y Posología:

La pauta de administración de Dienogest 2 Mg vía oral es un comprimido diario sin interrupciones durante 28 días, tomado preferentemente a la misma hora cada día, con un poco de líquido, si es necesario. El comprimido puede tomarse con o sin

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



La salud  
es de todos

Minsalud

alimentos. En caso de olvido de una dosis, se deberá tomar lo más pronto posible. Se debe ingerir la tableta entera, no se debe masticar ni disolver en líquido.

Los comprimidos deben tomarse de manera continuada, independientemente de la hemorragia vaginal. Al acabarse un envase, el siguiente debe iniciarse sin interrupción.

El tratamiento debe iniciarse el primer día del ciclo menstrual.

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

Grupo Etario: Mujeres en edad fértil.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial: No aplica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019001042 emitido mediante Acta No. 37 de 2018 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, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica del producto de la referencia puesto que el interesado no allega la información solicitada mediante Acta No. 37 de 2018 SEM, numeral 3.1.6.2, aporta estudios de búsqueda de dosis con reducido número de mujeres y corto seguimiento. El interesado insiste en presentar y resaltar propiedades farmacodinámicas del principio activo. No hay dudas de efecto anovulatorio del principio activo a las dosis propuestas, sin embargo es necesario allegar evidencia clínica que permita establecer un adecuado balance beneficio riesgo.

**Cualquier propiedad farmacodinámica debe ser entendida como posibilidad de ventaja terapéutica lo que hay que demostrarse mediante evidencia clínica.**

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

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





### 3.1.6.2. DOLPHIN JARABE

Expediente : 20153490  
Radicado : 20181223692 / 20191068672  
Fecha : 11/04/2019  
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.

Composición: Cada 100 mL contiene 3.333 g de Acetaminofén + 133.3 mg de Clorhidrato de Fenilefrina + 39.5 mg de Cetirizina Diclorhidrato

Forma farmacéutica: Jarabe

Indicaciones:

Tratamiento sintomático del resfriado común.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al acetaminofén o a los componentes. Adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia hepática o renal. Afecciones cardiacas, hipertiroidismo, hipertensión, embarazo, lactancia. Puede producir somnolencia

Precauciones y advertencias:

El esquema posológico con acetaminofén no deberá superar los 3 g por día, repartidos en concentraciones que no proporcionen más de 500 mg por toma. En niños, la dosis recomendada de acetaminofén es de máximo 60 mg/Kg por día, repartido en concentraciones que no proporcionen más 10 mg/Kg por toma. No administrar la dosis recomendada por más de cinco (5) días consecutivos. Si persiste el dolor o la fiebre por más de tres (3) días consecutivos, consultar al médico.

Reacciones adversas:

El paracetamol en general es bien tolerado. No se ha descrito producción de irritación gástrica ni capacidad ulcerogénica. En raras ocasiones se presentan erupciones cutáneas y otras reacciones alérgicas. Los pacientes que muestran hipersensibilidad a los salicilatos sólo rara vez la exhiben para el paracetamol. Otros efectos que pueden presentarse son la necrosis tubular renal y el coma hipoglucémico. Algunos

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



metabolitos del paracetamol pueden producir metahemoglobinemia. El efecto adverso más grave descrito con la sobredosis aguda de paracetamol es una necrosis hepática, dosis-dependiente, potencialmente fatal. La necrosis hepática (y la tubular renal) son el resultado de un desequilibrio entre la producción del metabolito altamente reactivo y la disponibilidad de glutatión. Con disponibilidad normal de glutatión, la dosis mortal de paracetamol es de 1 g aproximadamente; pero hay varias causas que pueden disminuir estas dosis (tratamiento concomitante con doxorubicina o el alcoholismo crónico). El tratamiento debe comenzarse con N-acetilcisteína por vía intravenosa sin esperar a que aparezcan los síntomas, pues la necrosis es irreversible.

La cetirizina produce pocas reacciones adversas. Los resultados de los estudios clínicos controlados por placebo han puesto de manifiesto que los efectos secundarios más frecuentes son cefaleas (16%), xerostomía (5.7%), fatiga (5.6%) y náuseas o vómitos (2.2%). En los estudios realizados en el tratamiento de la rinitis alérgica estacional, urticaria crónica, picaduras de mosquitos y dermatitis atópica han dado resultados parecidos. La cetirizina produce somnolencia que, además depende de la dosis. Con la dosis de 5 mg/día, la somnolencia afecta al 11% de los pacientes, aumentando al 15% con las dosis de 10 mg y al 21% con la dosis de 20 mg. En comparación con otros antihistamínicos, la cetirizina parece ser algo más sedante que la terfenadina o la loratadina, pero menos que otros antihistamínicos más antiguos. Son pocas las notificaciones publicadas sobre anomalías de las pruebas hepáticas producidas por la Cetirizina, y las que tuvieron lugar se resolvieron espontáneamente.

No se han comunicado efectos arritmogénicos ni alteraciones del electrocardiograma.

Los eventos adversos de la fenilefrina

Interacciones:

La asociación de acetaminofén con otros antiinflamatorios no esteroideos puede potenciar los efectos terapéuticos, pero también los tóxicos.

La Cetirizina experimenta un metabolismo hepático mínimo y se excreta prácticamente sin alteraciones. Por este motivo, las posibilidades de interacción con otros fármacos parecen ser mínima. Así, la administración de cimetidina (un fármaco que interacciona con otros muchos fármacos) durante 10 días no afectó la farmacocinética de una dosis única de Cetirizina.

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



Sin embargo, la Cetirizina puede añadir sus efectos depresores sobre el sistema nervioso central a los propios del etanol, pero no aumenta los efectos de este. Igualmente puede producirse una somnolencia mayor si la Cetirizina se administra con fármacos depresores del sistema nervioso central tales como los antidepresivos tricíclicos, los barbitúricos, los agonistas opiáceos, la nalbufina, la pentazocina, el tramadol, las benzodiazepinas, los ansiolíticos y los hipnóticos.

La Cetirizina tiene pocos efectos sobre los receptores muscarínicos, alfa-adrenérgicos, dopaminérgicos o serotoninérgicos de manera que no son de prever interacciones con fármacos que actúan sobre estos receptores. Sin embargo, pueden producirse efectos aditivos si se administra Cetirizina concomitantemente con fenotiazinas u otros antihistamínicos.

La fenilefrina Pueden bloquear la respuesta presora a la fenilefrina medicamentos bloqueantes alfaadrenérgicos (haloperidol, fenotiazina, fentolamina, labetalol, tioxantenos). El uso simultáneo con anestésicos orgánicos por inhalación (cloroformo, ciclopropano, enflurano, halotano, isoflurano) puede aumentar el riesgo de arritmias ventriculares severas. Se reduce el efecto de drogas antihipertensivas y de diuréticos empleados como antihipertensivos. El uso junto con aminoglucósidos digitálicos o levodopa también aumenta el riesgo de arritmias cardíacas. La oxitocina, dihidroergotamina y ergometrina pueden ocasionar un aumento de la vasoconstricción. Los antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la MAO pueden potenciar los efectos cardiovasculares de la fenilefrina. El uso simultáneo de hormonas tiroideas puede aumentar los efectos de la hormona o de la fenilefrina. La fenilefrina puede reducir los efectos antianginosos de los nitratos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Niños mayores de 12 años y adultos: Tomar 15 mL cada 12 horas.

Condición de venta: Venta libre

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019002402 emitido mediante Acta No. 04

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





La salud  
es de todos

Minsalud

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 y dado que el interesado no presentó respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 04 de 2019 SEM, numeral 3.1.6.2., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica, por cuanto si bien en la nueva posología propuesta evita la sobredosificación de cetirizina, conduce a una subdosificación de acetaminofén.

### 3.1.6.3. XOLYXA®

Expediente : 20158383  
Radicado : 20191024369  
Fecha : 12/02/2019  
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 400mg de Bosutinib Monohidrato

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones:

Indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Leucemia Mieloide Crónica Cromosoma Philadelphia positivo (LMC Ph+), en fase crónica (FC), fase acelerada (FA) o fase blástica (FB), tratados previamente con uno o más inhibidores de la tirosina quinasa y para quienes Imatinib, Nilotinib y Dasatinib no se consideran opciones adecuadas de tratamiento

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o los excipientes.
- Insuficiencia hepática

Precauciones y advertencias:

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



Alteraciones de la función hepática: Bosutinib se ha evidenciado que puede aumentar las transaminasas séricas (ALT, AST), principalmente al comienzo del tratamiento (3 primeros meses).

Por lo anterior es recomendable realizar pruebas de función hepática pre-tratamiento y sucesivamente cada mes, los tres primeros meses, y/o de acuerdo a criterio clínico.

Si se presenta aumento de transaminasas se deberá interrumpir temporalmente el Bosutinib y una vez se normalicen, reanudar, o a criterio clínico, suspenderlo definitiva.

Si el incremento en las transaminasas, se acompaña de aumentos simultáneos de bilirrubina, pueden indicar lesión hepática inducida por el fármaco.

El tratamiento con bosutinib se asocia con diarrea y vómito, entonces en los pacientes con estas condiciones clínicamente importantes, se debería tener precaución y solo administrarse según riesgo-beneficio.

Además, se debe administrar un fármaco antidiarreico y/o antiemético con reposición de líquidos. Estos efectos son reversibles si se interrumpe temporalmente el Bosutinib o se reduce la dosis. Debe evitarse la administración simultánea de la domperidona, por potenciar la probabilidad de prolongar el QT e inducir arritmias del tipo “torsade de pointes”.

#### Mielosupresión:

Bosutinib puede originar este cuadro con anemia, neutropenia y trombocitopenia. Los recuentos sanguíneos semanales se requieren durante el primer mes, y luego mensualmente, o según criterio médico. Esta condición es igualmente reversible con la suspensión o reducción de la dosis.

#### Retención de líquidos:

Puede asociarse esta condición con la administración del Bosutinib y se deberá monitorizar la aparición de derrame pleural o pericárdico, y edema pulmonar. Es igualmente reversible.

#### Lipasa sérica:

Si se aumenta la lipasa y hay presencia de síntomas abdominales, el tratamiento debe interrumpirse y descartar pancreatitis.

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



#### Potencial proarrítmico:

QT prolongado se ha observado en trazados EKG sin arritmia concomitante. Es necesario tener precaución en pacientes con antecedentes o riesgo de prolongación del QTc, y cardiopatía no controlada como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardiaca congestiva, angina inestable, bradicardia importante, o toma de medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT (azoles, antiarrítmicos etc). La hipocalcemia o la hipomagnesemia potencian este efecto. Se recomienda monitorizar el EKG pretratamiento, y cuando a criterio médico se indique. Antes de administrar Bosutinib se corregirá, si es necesario, la hipopotasemia o la hipomagnesemia, monitorizando sus niveles periódicamente. Insuficiencia renal: La administración prolongada del Bosutinib puede provocar disminución clínicamente importante de la función renal en pacientes con LMC. Se deberá entonces evaluar la función renal pretratamiento y supervisarla rigurosamente durante el mismo, vigilando estrechamente los pacientes con factores de riesgo para disfunción renal: uso de medicamentos con potencial nefrotóxico, como diuréticos, IECA, BRAs y AINEs.

Es deseable reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa. La creatinina se puede incrementar al inicio del tratamiento, e igualmente el (AUC) del Bosutinib en pacientes con insuficiencia renal moderada y severa.

Debe evitarse el uso concomitante de inhibidores o inductores del CYP3A. Igualmente el consumo de Jugo de toronja). Advertencias: Infecciones: El Bosutinib predispone a la aparición de infecciones bacterianas, micóticas, vírales o por protozoos

#### Reacciones adversas:

Diarrea, náusea, dolor abdominal, vómito, Trombocitopenia, neutropenia, anemia, fatiga, pirexia, cefalea, tos, rash. Puede ocurrir elevación de las transaminasas, bilirrubinas totales y fosfatasa alcalina como signos de hepatotoxicidad que es reversible una vez se descontinúa el bosutinib. Se ha reportado retención de fluidos que puede manifestarse como efusiones pleurales o ericárdicas, edema pulmonar o periférico

#### Interacciones:

Inhibidores del CYP3A. Evitar el uso concomitante: ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, troleandomicina,



claritromicina, telitromicina, boceprevir, telaprevir, mibefradilo, nefazodona, conivaptán, zumo de toronja.

Algunos inhibidores moderados del CYP3A son: fluconazol, darunavir, eritromicina, diltiazem, dronedarona, atazanavir, aprepitant amprenavir, fosamprenavir, imatinib, verapamilo, tofisopam, ciprofloxacino. Pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de bosutinib.

Inductores del CYP3A:

Evitar el uso concomitante: rifampicina, fenitoína, carbamacepina, hierba de San Juan, rifabutina, fenobarbital o inductores moderados del CYP3A: bosentán, nafcilina, efavirenz, modafinilo, etravirina. Pueden disminuir la Concentración plasmática de Bosutinib.

Inhibidores de bomba de protones (IBP):

Considerar la alternativa de antiácidos, distanciando los momentos de administración (día-noche).

Antiarrítmicos y otras sustancias que pueden prolongar el intervalo QT:

El Bosutinib debe usarse con precaución en los pacientes que tengan o que puedan presentar una prolongación del intervalo QT: antiarrítmicos como amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina y sotalol. Otros Medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT, como: cloroquina, halofantrina, claritromicina, domperidona, haloperidol, metadona y moxifloxacino Estudios in vitro sugieren que el bosutinib podría aumentar las concentraciones plasmáticas de fármacos que sean sustratos de la gp-P, tales como digoxina, colchicina, tacrolimus y quinidina; agentes quimioterápicos como etopósido, doxorubicina y vinblastina; medicamentos inmunosupresores; corticoides como dexametasona; antirretrovirales inhibidores de la proteasa y los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: Dosificación recomendada:

500 mg orales una vez al día con los alimentos. El tratamiento se debe continuar hasta que aparezca progresión de la enfermedad o intolerancia del paciente. Si han transcurrido 12 horas de olvido omitir esa dosis y tomar normalmente la dosis del día siguiente.

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



#### Dosis Escalonada:

Pacientes con respuesta hematológica adecuada en la semana 8 o citogenética en la semana 12, se puede considerar un aumento en la dosis a 600 mg una vez al día con las comidas, siempre y cuando no presenten reacciones adversas mayores, y que estén tomando 500 mg al día.

#### Ajustes de dosis cuando se presentan reacciones adversas no hematológicas:

##### Transaminasas hepáticas elevadas:

Si la elevación de las transaminasas hepáticas es mayor de 5 veces al límite superior normal (LSN), se debe suspender el BOSUTINIB hasta que la recuperación sea menor o igual a 2,5 x LSN y entonces se reanudará a una dosis de 400 mg una vez al día. Se deberá discontinuar si la recuperación tarda más de 4 semanas.

Si la elevación de transaminasas es mayor o igual a 3 veces el LSN y ocurre simultáneamente con elevaciones de bilirrubina superior a 2 x LSN y fosfatasa alcalina inferior a 2 x LSN, se debe suspender el bosutinib.

##### Diarrea:

Para CTCAE (por sus términos en inglés: Common Terminology Criteria for Adverse Events) de diarrea grado 3-4 (Grado 3: Severa o medicamento significativo pero que no amenaza la vida inmediatamente; indica o prolonga la hospitalización; induce discapacidad; limita el autocuidado. Grado 4: Amenaza la vida y requiere intervención urgente) (en el caso específico de diarrea: aumento mayor o igual a 7 deposiciones/día más de la línea de base/tratamiento previo), el bosutinib puede ser suspendido hasta que la recuperación este en un grado menor o igual a 1 (Grado: 1 Síntomas leves, que implican tan solo observación clínica o diagnóstica; no está indicada la intervención). Una vez suceda esto el bosutinib puede reanudarse a una dosis de 400 mg una vez al día.

Por toxicidad no hematológica clínicamente significativa moderada o grave, se deberá suspender el bosutinib hasta que la toxicidad se haya resuelto; entonces considerar la reanudación del bosutinib a una dosis de 400 mg una vez al día. Si es clínicamente apropiado, considerar aumentar la dosis a 500 mg una vez al día.

##### Ajustes de la dosis para mielosupresión:

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



Se describen las reducciones de dosis por neutropenia y trombocitopenia severa o persistente a continuación.

Ajustes de dosis por neutropenia y trombocitopenia:

- Si el Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN) es menor a  $1000 \times 10^6/L$  o las plaquetas inferiores a  $50.000 \times 10^6/L$ : Suspender el Bosutinib hasta que el RAN sea mayor o igual a  $1000 \times 10^6/L$  y las plaquetas sean mayores o iguales a  $50.000 \times 10^6/L$ .
- Si se produce recuperación dentro de las 2 semanas, reanudar el tratamiento con Bosutinib a la misma dosis.
- Si el hemograma se mantiene bajo durante más de 2 semanas después de su recuperación, reducir la dosis en 100 mg y reanudar el tratamiento.
- Si se repite la citopenia, reducir la dosis por un período adicional de 100 mg y reanudar el tratamiento. Las dosis de menores de 300 mg/día no han sido evaluadas.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado 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 y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

#### 3.1.6.4. SLINDA

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

Composición: Cada tableta contiene 4 mg de Drospirenona

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





Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Anticoncepción oral.

Contraindicaciones:

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

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

Precauciones y advertencias:

Si alguna de las afecciones o factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, se deben sopesar en cada caso concreto los beneficios del empleo de Slinda frente a los posibles riesgos para cada mujer, y comentar estos aspectos con la mujer antes de que decida comenzar a tomar Slinda. Si alguna de estas afecciones se agrava o agudiza o aparece por primera vez, la mujer debe comunicárselo a su médico. El médico deberá decidir entonces si se debe suspender la administración de Slinda.

Hiperpotasemia

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

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



de potasio previos al tratamiento en la zona alta de los valores de referencia y durante el uso concomitante de medicamentos que aumenten el potasio.

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

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

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

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

#### Metabolismo óseo

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

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



### Cáncer de mama

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

### Tumores

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

### Embarazo ectópico

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

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



### Función hepática

Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden requerir la suspensión del uso de Slinda hasta que los marcadores de la función hepática retornen a valores normales. Si esto ocurre, la paciente debe remitirse a un especialista para que sea examinada y aconsejada.

### Diabetes

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

### Otras afecciones

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

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

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

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

Los comprimidos activos de color blanco contienen 17,50 mg de lactosa anhidra por comprimido y los comprimidos de placebo verdes, 55,50 mg de lactosa monohidrato. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa,

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



insuficiencia de lactasa o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

#### Exploración/consulta médica

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

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

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

#### Cambios en el patrón de la hemorragia menstrual

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

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

El tratamiento debe suspenderse si se produce un embarazo.

#### Disminución de la eficacia

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

#### Reacciones adversas:

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

Todas las reacciones adversas están ordenadas según el sistema de clasificación por órganos y frecuencia; frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras

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



(<1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
<i>Infecciones e infestaciones</i>		Infección micótica vulvovaginal	Herpes labial	
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>			Anemia ferropénica	
<i>Trastornos endocrinos</i>		Trastorno de la función tiroidea Aumento de la hormona estimulante del tiroides en la sangre		
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Aumento de peso	Cambios en el apetito	Reducción del nivel de triglicéridos en sangre	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Cefalea	Mareos Vértigo Hyperestesia Migraña	Parosmia	

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





<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Alteraciones emocionales y del estado de ánimo Trastornos del deseo sexual	Síntomas de ansiedad Depresión	Anorgasmia Perturbación en la atención Hiperactividad psicomotora	
<i>Trastornos oculares</i>			Intolerancia a las lentes de contacto	
<i>Trastornos cardíacos</i>			Taquicardia	
<i>Trastornos vasculares</i>		Sofocos	Fluctuación de la tensión arterial Epistaxis	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		Dolor abdominal Náuseas Vómitos	Estreñimiento	
<i>Trastornos hepatobiliares</i>		Elevación de las transaminasas Aumento de la bilirrubina	Adenoma hepático Dolor hepático	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Acné	Alopecia Hiperhidrosis Erupción Seborrea Trastorno	Dermatitis alérgica Eccema Hirsutismo Prurito	
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		Dolor en las extremidades		

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



<i>Trastornos renales y urinarios</i>			Poliuria	
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	Dolor mamario Alteraciones de la hemorragia uterina Hemorragia vaginal	Amenorrea Neoplasia benigna de mama Dismenorrea Menstruación irregular Quiste mamario Sequedad vulvovaginal		Leiomiomas uterinos
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>		Condiciones asténicas Edema periférico	Sensación anómala	
<i>Exploraciones complementarias</i>		Aumento de la creatinina fosfoquinasa en sangre Aumento de la gamma-glutamato transferasa	Aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre	

#### Interacciones:

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

#### Efectos de otros medicamentos sobre Slinda

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



Al igual que con otros anticonceptivos hormonales, pueden producirse interacciones entre Slinda y otros medicamentos inductores de las enzimas microsomales, lo que puede provocar un aumento en el aclaramiento de las hormonas sexuales. Los medicamentos inductores de las enzimas microsomales son las hidantoínas (p. ej., fenitoína), barbitúricos (p. ej., fenobarbital), primidona, carbamazepina, rifampicina, bosentán y medicación para el VIH (por ejemplo, ritonavir, nevirapina, nelfinavir) y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, rifabutina, felbamato, griseofulvina y productos que contengan Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*). Si se produce dicha interacción, la inducción enzimática máxima generalmente no se detecta durante 2-3 semanas, pero puede continuar durante al menos 4 semanas después de la suspensión del tratamiento.

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

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

#### Efectos de Slinda sobre otros medicamentos

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

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

#### Otras formas de interacción

En pacientes sin insuficiencia renal, el uso concomitante de drospirenona e inhibidores de la ECA o AINEs no mostró un efecto significativo sobre los niveles

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



séricos de potasio en datos publicados. No ha sido estudiado el uso concomitante de Slinda con antagonistas de la aldosterona o diuréticos ahorradores de potasio. En este caso, debe monitorizarse el potasio sérico durante el primer ciclo de tratamiento.

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

#### Pruebas de laboratorio

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

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

#### Cómo tomar Slinda

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

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

Cómo se debe empezar a tomar Slinda

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



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

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

Tras un aborto en el primer trimestre

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

Tras el parto o un aborto en el segundo trimestre

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

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

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

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

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

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

Procedimiento a seguir si se olvida la toma de algún comprimido

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



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

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

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

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

- Semana 1

La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente seguirá tomando los comprimidos siguientes a su hora habitual. Además, durante los 7 días siguientes debe utilizar un método de barrera, como un preservativo. Si la mujer ha mantenido relaciones sexuales en los 7 días previos al olvido del comprimido, se debe considerar la posibilidad de un embarazo. Cuantos más comprimidos hayan sido olvidados y cuanto más cerca estén del intervalo usual de toma de comprimidos de placebo, mayor es el riesgo de embarazo.

- Semana 2

La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente seguirá tomando los comprimidos siguientes a su hora habitual. Siempre que en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado la mujer haya tomado los comprimidos correctamente, no es necesario utilizar medidas anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si ha olvidado tomar más de un comprimido, se le debe aconsejar que tome precauciones anticonceptivas adicionales durante los 7 días siguientes.

- Semana 3

El riesgo de reducción de la fiabilidad anticonceptiva es inminente debido a la cercanía del intervalo de 4 días sin toma de comprimidos. No obstante, ajustando el

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





calendario de toma de comprimidos aún se puede prevenir la reducción de la protección anticonceptiva. Por consiguiente, si sigue una de las dos opciones siguientes, no necesitará adoptar precauciones anticonceptivas adicionales, siempre que en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado la mujer haya tomado todos los comprimidos correctamente. Si este no es el caso, se debe aconsejar a la mujer que siga la primera de estas dos opciones, y que además tome precauciones anticonceptivas adicionales durante los 7 días siguientes.

1. La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente seguirá tomando los comprimidos siguientes a su hora habitual. El siguiente envase debe iniciarse tan pronto como se termine el envase actual, es decir, no debe dejarse ningún día sin tomar los comprimidos entre los envases. Probablemente no haya una hemorragia por privación hasta el final del segundo envase, pero puede presentarse manchado o hemorragia intermenstrual en los días de toma de comprimidos.
2. También se puede parar la toma de los comprimidos del envase actual. Entonces la mujer debe estar durante un intervalo de 4 días como máximo sin tomar comprimidos, incluidos los días en que olvidó el/los comprimidos, y posteriormente continuar con el siguiente envase.

Si la mujer olvida tomar varios comprimidos y posteriormente no presenta hemorragia por privación en el primer intervalo normal sin toma de comprimidos, se debe considerar la posibilidad de embarazo.

#### Consejos en caso de trastornos gastrointestinales

En caso de alteraciones gastrointestinales graves (por ejemplo, vómitos o diarrea), la absorción puede no ser completa, y se deben tomar medidas anticonceptivas adicionales.

Si se producen vómitos en las 3-4 horas siguientes a la toma del comprimido, se debe tomar un nuevo comprimido (sustitutivo) lo antes posible. El nuevo comprimido se debe tomar, si es posible, no más de 12 horas después de la hora habitual en que se toman los comprimidos. Si han transcurrido más de 12 horas, se deberán seguir los consejos referentes al olvido de la toma de comprimidos, "Procedimiento a seguir si se olvida la toma de algún comprimido". Si la usuaria no desea cambiar su esquema normal de toma de comprimidos, debe tomar el/los comprimido/s adicionales necesarios de otro envase.

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



La seguridad y eficacia de Slinda en mujeres adolescentes (desde la menarquia hasta los 18 años) no ha sido aún establecida.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición a la Resolución No. 2018049916 emitida mediante Acta No. 29 de 2018, numeral 3.1.6.5, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto allegado mediante radicado 20181150090
- Información para prescribir allegada mediante radicado 20181150090

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por el interesado allego alcance mediante radicado número 20191099005 del 27/05/2019**

#### 3.1.6.4. LAFAXIN®

Expediente : 20112109  
Radicado : 2016095801 / 2016169260 / 2017077291/ 20191010769  
Fecha : 23/01/2019  
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Tabletas de liberación prolongada

Tabletas de liberación prolongada que contienen Venlafaxina clorhidrato equivalente a venlafaxina 225 mg.

Tabletas de liberación prolongada que contienen Venlafaxina clorhidrato equivalente a venlafaxina 150 mg.

Tabletas de liberación prolongada que contienen Venlafaxina clorhidrato equivalente a venlafaxina 75 mg.

Tabletas de liberación prolongada que contienen Venlafaxina clorhidrato equivalente a venlafaxina 37.5 mg.

Forma farmacéutica: Tabletas de liberación prolongada

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



#### Indicaciones:

Lafaxin® está indicado para el tratamiento de la depresión asociada con ansiedad. Para la prevención y recaída y para la recurrencia de la depresión. Tratamiento de la ansiedad generalizada, incluyendo el tratamiento a largo plazo. Tratamiento del trastorno de pánico, incluyendo el tratamiento a largo plazo.

#### Contraindicaciones:

Lafaxin® está contraindicado en:

Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, lactancia y menores de 18 años. Tratamiento concomitante con inhibidores de la MAO. Hipertensión persistente o no controlada. Debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, los cuales requieren ajustes en la dosificación. Después de administrar el medicamento durante varios días, su supresión requiere un descenso gradual de la medicación. No administrar antes de 14 días después de haber suspendido los inhibidores de la MAO, ni administrar inhibidores MAO antes de 7 días de haber suspendido la venlafaxina. Debe establecerse un monitoreo periódico de la presión arterial.

#### Precauciones y Advertencias:

**Suicidio / pensamientos suicidas o empeoramiento clínico:**

La depresión se asocia con un mayor riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se produzca una remisión significativa. Dado que la mejoría puede no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados hasta que se produzca dicha mejoría. La experiencia clínica indica que el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras etapas de la recuperación.

Otras enfermedades psiquiátricas para las que se prescribe venlafaxina también pueden estar asociados con un mayor riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estas condiciones pueden ser comórbidas con un trastorno depresivo mayor. Las mismas precauciones observadas en el tratamiento de pacientes con trastorno depresivo mayor debe ser observado, por tanto, al tratar a pacientes con otros trastornos psiquiátricos.

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



Los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio, o aquellos que presentan un grado significativo de ideación suicida antes de comenzar el tratamiento, son conocidos por tener un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y deben recibir una monitorización cuidadosa durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de fármacos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un aumento del riesgo de comportamiento suicida con antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años de edad.

Seguimiento a los pacientes y, en particular aquellos con alto riesgo, debe acompañar a la terapia con medicamentos, especialmente al inicio del tratamiento y tras cambio de dosis. Los pacientes (y cuidadores de los pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento, comportamiento o pensamientos suicidas clínica y cambios inusuales en el comportamiento y buscar consejo médico inmediatamente si se presentan estos síntomas.

**Población pediátrica:** La venlafaxina no debe utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. Los comportamientos suicidas (intentos de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de confrontación e irritación) se observaron con mayor frecuencia en ensayos clínicos con niños y adolescentes tratados con antidepresivos en comparación con los tratados con placebo. Si, sobre la base de la necesidad clínica, una decisión de tratar se adoptase no obstante, el paciente debe ser monitoreado cuidadosamente la aparición de síntomas de suicidio. Además, los datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes en relación con el crecimiento, la maduración y el desarrollo cognitivo y conductual.

#### Síndrome de serotonina:

Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, el síndrome de la serotonina, una condición potencialmente peligrosa para vida, puede ocurrir con el tratamiento con venlafaxina, particularmente con el uso concomitante de otros agentes que pueden afectar el sistema de neurotransmisión serotoninérgica (incluyendo triptanos, ISRS, IRSN, litio, sibutramina, St. hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*], fentanil y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, petidina, metadona y pentazocina), con agentes medicinales que afectan al metabolismo de la serotonina (tales como inhibidores de la MAO por ejemplo, azul de metileno), con precursores de serotonina (tales como suplementos de triptófano ) o con antipsicóticos u otros antagonistas de la dopamina.

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



Síntomas del síndrome de la serotonina pueden incluir cambios en el estado mental ( por ejemplo, agitación , alucinaciones, coma), inestabilidad autónoma (por ejemplo , taquicardia , presión arterial lábil , hipertermia) , aberraciones neuromusculares (por ejemplo , hiperreflexia , falta de coordinación ) y / o síntomas gastrointestinales (por ejemplo , náuseas , vómitos , diarrea ) .

El síndrome de serotonina en su forma más severa, puede parecerse a NMS , que incluye hipertermia, rigidez muscular , inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápida de los signos vitales y cambios del estado mental .

Si el tratamiento concomitante con venlafaxina y otros agentes que pueden afectar a los sistemas de neurotransmisores serotoninérgicos y / o dopaminérgicos se justifica clínicamente, se recomienda la observación cuidadosa del paciente, especialmente al inicio del tratamiento y aumenta la dosis.

No se recomienda el uso concomitante de venlafaxina con precursores de serotonina (como los suplementos de triptófano).

**Glaucoma de ángulo estrecho:**

Midriasis puede ocurrir en asociación con venlafaxina. Se recomienda que los pacientes con presión intraocular elevada o pacientes con riesgo de glaucoma agudo de ángulo estrecho (glaucoma de ángulo cerrado) ser estrechamente monitorizados.

**Presión sanguínea:**

Incrementos relacionados con la dosis en la presión arterial se han notificado con frecuencia con venlafaxina. En algunos casos, gravemente presión arterial elevada que requiere tratamiento inmediato ha sido reportado en la experiencia post-comercialización. Todos los pacientes deben ser examinados cuidadosamente para la hipertensión arterial y la hipertensión preexistente deben ser controlados antes de iniciación del tratamiento. La presión arterial debe ser revisado periódicamente, tras el inicio del tratamiento y después de aumentar la dosis. Se debe tener precaución en pacientes cuyas condiciones subyacentes puedan verse comprometidas por aumentos en la presión arterial, por ejemplo, aquellos con deterioro de la función cardíaca.

**Ritmo cardíaco:**

El aumento de la frecuencia cardíaca puede ocurrir, en particular con dosis más altas. Se debe tener precaución en pacientes cuyas condiciones subyacentes puedan verse comprometidas por aumentos en la frecuencia cardíaca.

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



#### Enfermedad cardíaca y el riesgo de arritmia:

La venlafaxina no ha sido evaluada en pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o cardiopatía inestable. Por lo tanto, debe utilizarse con precaución en estos pacientes.

En la experiencia post-comercialización, se han notificado casos de prolongación del intervalo QTc, torsade de pointes (TdP), taquicardia ventricular y arritmias cardíacas fatales con el uso de venlafaxina, especialmente en caso de sobredosis o en pacientes con otros factores de riesgo de prolongación del intervalo QTc / TdP. El balance de riesgos y beneficios debe ser considerado antes de prescribir venlafaxina a pacientes con alto riesgo de arritmia cardíaca grave o prolongación de convulsiones QTc

Las convulsiones pueden ocurrir con el tratamiento con venlafaxina. Al igual que con todos los antidepresivos, venlafaxina debe introducirse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones, y los pacientes afectados debe vigilarse estrechamente. El tratamiento se debe interrumpir en cualquier paciente que desarrolle convulsiones.

#### Hiponatremia:

Los casos de hiponatremia y / o síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) pueden ocurrir con venlafaxina. Esta mayor frecuencia se ha reportado en pacientes con depleción de volumen o deshidratados. Los pacientes ancianos, pacientes que toman diuréticos, y los pacientes que de otro modo son agotados-volumen pueden estar en mayor riesgo para este evento.

#### Sangrado anormal:

Los medicamentos que inhiben la recaptación de serotonina pueden conducir a la reducción de la función plaquetaria. Eventos relacionados con ISRS y IRSN uso sangrado ha situado entre los equimosis, hematomas, epistaxis, petequias y hemorragias gastrointestinales y hasta mortales. El riesgo de hemorragia puede aumentar en los pacientes que toman venlafaxina. Al igual que con otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, venlafaxina debe utilizarse con precaución en pacientes con predisposición a la hemorragia, incluidos los pacientes tratados con anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios.

#### Colesterol sérico:

Los aumentos clínicamente relevantes en el colesterol sérico se registraron en el 5,3% de los pacientes tratados con venlafaxina y el 0,0% de los pacientes tratados

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





con placebo tratados durante al menos 3 meses en los ensayos clínicos controlados con placebo. La medición de los niveles de colesterol en suero se debe considerar durante el tratamiento a largo plazo.

#### Administración conjunta con agentes para la pérdida de peso

La seguridad y la eficacia de la terapia con venlafaxina en combinación con agentes de pérdida de peso, incluyendo fentermina, no se han establecido. No se recomienda la co-administración de venlafaxina y agentes de pérdida de peso. La venlafaxina no está indicado para la pérdida de peso solo o en combinación con otros productos.

#### Manía / hipomanía:

Manía / hipomanía se puede producir en una pequeña proporción de pacientes con trastornos del estado de ánimo que han recibido antidepresivos, incluyendo venlafaxina. Al igual que con otros antidepresivos, venlafaxina debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes personales o familiares de trastorno bipolar.

#### Agresión:

La agresión puede ocurrir en un pequeño número de pacientes que han recibido antidepresivos, incluyendo venlafaxina. Esto ha sido reportado en virtud de iniciación, los cambios de dosis y la interrupción del tratamiento.

Al igual que con otros antidepresivos, venlafaxina debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de agresión.

#### Interrupción del tratamiento:

Los síntomas de abstinencia cuando se interrumpe el tratamiento, son frecuentes, especialmente cuando se interrumpe de forma brusca. En los ensayos clínicos, los eventos adversos observados al interrumpir el tratamiento (se estrecha y post-Reducción) ocurrieron en aproximadamente el 31% de los pacientes tratados con venlafaxina y el 17% de los pacientes que tomaron placebo.

El riesgo de síntomas de retirada puede depender de varios factores, incluyendo la duración y la dosis del tratamiento y la tasa de reducción de la dosis. Mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas y / o vómitos, temblores y dolor de cabeza son las reacciones notificadas con más frecuencia. Generalmente, estos síntomas son leves a moderados; sin embargo, en algunos pacientes pueden

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



ser graves en intensidad. Por lo general ocurren dentro de los primeros días de interrupción del tratamiento, pero ha habido informes muy raros de estos síntomas en pacientes que han perdido inadvertidamente una dosis. Generalmente, estos síntomas son autolimitados y normalmente se resuelven en 2 semanas, aunque en algunos individuos pueden prolongarse (2-3 meses o más). Por lo tanto, se aconseja que la venlafaxina se disminuya gradualmente cuando se interrumpe el tratamiento durante un período de varias semanas o meses, de acuerdo con las necesidades del paciente.

#### Acatisia / inquietud psicomotora:

El uso de venlafaxina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o preocupante, y la necesidad de movimiento, a menudo acompañada por la incapacidad para sentarse o permanecer de pie. Esto es más probable que ocurra dentro de las primeras semanas de tratamiento. En los pacientes que desarrollan estos síntomas, el aumento de la dosis puede ser perjudicial.

#### Boca seca:

La boca seca se informó en el 10% de los pacientes tratados con venlafaxina. Esto puede aumentar el riesgo de caries, y los pacientes deben ser advertidos sobre la importancia de la higiene dental.

#### Diabetes:

En los pacientes con diabetes, el tratamiento con un ISRS o venlafaxina puede alterar el control glucémico. Pueden necesitar ser ajustada de insulina y / o la dosis antidiabética oral.

#### Interacciones de prueba de laboratorio-drogas:

Pruebas de detección de inmunoensayo orina positivos falsos de la fenciclidina (PCP) y las anfetaminas han sido reportados en pacientes que toman venlafaxina. Esto es debido a la falta de especificidad de las pruebas de detección. Pueden esperarse resultados falsos positivos durante varios días después de la discontinuación de la terapia con venlafaxina. Pruebas de confirmación, como la cromatografía de gases / espectrometría de masas, distinguirán venlafaxina de PCP y las anfetaminas.

#### Potencial de obstrucción gastrointestinal

Debido a que el comprimido de liberación prolongada Venlafaxina AGP es indeformable y no cambia de forma perceptiblemente en el tracto gastrointestinal (GI),

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



no debería normalmente ser administrado a pacientes con GI severa pre-existentes estrechamiento pacientes (patológicas o iatrogénicas) o en con disfagia o dificultad significativa para tragar los comprimidos. Se han notificado casos raros de síntomas obstructivos en pacientes con estenosis conocida, asociados con la ingestión de fármacos en formulaciones de liberación prolongada no deformables. Debido al diseño de liberación prolongada del comprimido, Venlafaxina AGP comprimidos de liberación prolongada sólo deben usarse en pacientes que puedan tragar el comprimido entero

Venlafaxina AGP comprimidos de liberación prolongada contienen lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa o malabsorción de glucosa o galactosa LAPP no deben tomar este medicamento.

Reacciones Adversas:

Lafaxin® Las reacciones adversas que más comúnmente ( > 1/10 ) se reportaron en los ensayos clínicos fueron: náuseas, sequedad de boca, dolor de cabeza y sudoración (incluyendo sudores nocturnos).

Las reacciones adversas se enumeran a continuación según la clasificación de órganos y frecuencia.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1 / 10$ ), frecuentes ( $\geq 1 / 100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1 / 1.000$  a  $< 1/100$  ), raras ( $\geq 1 / 10.000$  a  $< 1 / 1,000$ ), frecuencia no conocida ( no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema corporal	Muy frecuente	Frecuente	Poco Frecuente	Raro	Frecuencia no conocida
sangre y sistema linfático					Trombocitopenia , enfermedad de la sangre , incluyendo agranulocitosis , anemia aplásica, neutropenia, pancitopenia
					Reacción

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



Trastornos del sistema inmunológico					anafiláctica
Desórdenes endocrinos					Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética ( SIADH )
Trastornos metabólicos y nutricionales		Disminución del apetito			Hiponatremia
Desórdenes psiquiátricos		estado de confusión, despersonalización, anorgasmia, disminución de la libido, nerviosismo, insomnio, sueños anormales	Alucinación, desrealización, agitación, orgasmo anormal (hembra), apatía, hipomanía, bruxismo		idea suicida y comportamiento suicida*, delirio, Agresión**
Desórdenes del sistema nervioso	Mareos, dolor de cabeza***	Somnolencia, temblores, parestesia, hipertensión	Acetosis / Inquietud psicomotora, Síncope, mioclonos, Coordinación, trastorno anormal Equilibrio, disgeusia	Convulsión	Síndrome neuroléptico maligno (SNM), síndrome serotoninérgico, trastornos extrapiramidales, incluyendo distonía y discinesia, discinesia tardía
Enfermedad visual		Deficiencia visual, incluyendo visión			glaucoma de ángulo cerrado

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



		borrosa , midriasis , trastornos de la acomodación			
Trastornos del oído y del laberinto		Tinitus			Vértigo
Enfermedad cardiaca		Palpitaciones	Taquicardia		Fibrilación ventricular , taquicardia ventricular ( incluyendo torsade de pointes )
Enfermedad vascular		Hipertensión, vasodilatación (en su mayoría de color )	Hipotensión ortostática		Hipotensión , sangrado ( sangrado de las mucosas )
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Bostezo	Disnea		eosinofilia pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Nausea, boca seca	Vómito, Diarrea, costipación	Hemorragia gastrointestinal		Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares					Hepatitis, función anormal en test de hígado
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Hiperhidrosis incluyendo sudor nocturno		Angioedema , reacción de fotosensibilidad , equimosis , erupción cutánea, alopecia		síndrome de Stevens - Johnson , eritema multiforme , necrólisis epidérmica tóxica , prurito, urticaria

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



Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Disuria (principalmente dificultad para orinar), Polaquiuria	Retención urinaria	Incontinencia urinaria	
Aparato reproductor y trastornos mamarios		trastornos menstruales asociados con el aumento de la hemorragia o sangrado irregular ( por ejemplo, la menorragia , metrorragia ) , trastornos de la eyaculación , disfunción eréctil			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Astenia, fatiga , escalofríos			
En investigación		Incremento de Colesterol en sangre	Aumento o disminución de peso		Electrocardiograma QT prolongado , Tiempo de sangrado prolongado , prolactina en sangre aumentó

Interacciones:

Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO)

- Irreversible IMAO no selectivo

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





La venlafaxina no debe ser utilizado en combinación con inhibidores de la MAO irreversible no selectivo. Venlafaxina no debe iniciarse durante al menos 14 días tras la interrupción del tratamiento con un IMAO irreversible no selectivo. Venlafaxina debe interrumpirse durante al menos 7 días antes de iniciar el tratamiento con un IMAO irreversible no selectivo.

- Reversible, selectivo inhibidor de la MAO-A (moclobemida)

Debido al riesgo de síndrome serotoninérgico, la combinación de venlafaxina con un IMAO reversible y selectiva, como la moclobemida, no se recomienda. Después del tratamiento con un inhibidor de la MAO reversibles, un tiempo de espera inferior a 14 días se puede utilizar antes de iniciar el tratamiento con venlafaxina. Se recomienda que la venlafaxina debe interrumpirse durante al menos 7 días antes de iniciar el tratamiento con un IMAO reversible.

- Reversible, no selectivo IMAO (linezolid)

El antibiótico linezolid es un IMAO reversible y no selectiva débil y no se debe administrar a los pacientes tratados con venlafaxina.

Reacciones adversas graves se han reportado en pacientes que habían interrumpido recientemente el tratamiento con un IMAO y empezó con venlafaxina, o han tenido recientemente el tratamiento con venlafaxina suspenderse antes de iniciar el tratamiento con un IMAO. Estas reacciones incluyeron temblor, mioclonía, sudoración, náuseas, vómitos, rubor , mareos , e hipertermia con cuadros semejantes al síndrome neuroléptico maligno, convulsiones y muerte.

El síndrome de serotonina

Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, el síndrome de la serotonina, una condición potencialmente peligrosa para la vida, puede ocurrir con el tratamiento con venlafaxina, particularmente con el uso concomitante de otros agentes que pueden afectar el sistema de neurotransmisión serotoninérgica (incluyendo triptanos, ISRS, IRSN, litio, sibutramina, St. hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]), fentanil y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, petidina, metadona y pentazocina), con agentes medicinales que afectan al metabolismo de la serotonina (tales como inhibidores de la MAO por ejemplo, azul de metileno), con precursores de serotonina (tales como triptófano suplementos) o con antipsicóticos u otros antagonistas de la dopamina.

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



Si el tratamiento concomitante con venlafaxina y un ISRS, un SNRI o un agonista del receptor de la serotonina (triptanos) se justifica clínicamente, se recomienda la observación cuidadosa del paciente, especialmente al inicio del tratamiento y aumenta la dosis. No se recomienda el uso concomitante de venlafaxina con precursores de serotonina (como los suplementos de triptófano).

#### Sustancias activas sobre el SNC

El riesgo de usar venlafaxina en combinación con otras sustancias activas sobre el SNC no se ha evaluado de forma sistemática. En consecuencia, se recomienda precaución cuando se toma venlafaxina en combinación con otras sustancias activas sobre el SNC.

#### Etanol

La venlafaxina se ha demostrado no aumentar el deterioro de las habilidades motoras y mentales causados por etanol. Sin embargo, al igual que con todas las sustancias activas sobre el SNC, los pacientes deben ser advertidos de evitar el consumo de alcohol.

#### Los fármacos que prolongan el intervalo QT

El riesgo de prolongación del intervalo QTc y / o arritmias ventriculares (por ejemplo, TdP) se incrementa con el uso concomitante de otros medicamentos que prolongan el intervalo QTc. La coadministración de estos medicamentos debe evitarse.

Clases relevantes incluyen:

- Clase Ia y III antiarrítmicos (por ejemplo, quinidina, amiodarona, sotalol, dofetilida)
- Algunos antipsicóticos (por ejemplo, tioridazina)
- Algunos macrólidos (por ejemplo, eritromicina)
- Algunos antihistamínicos
- Algunos antibióticos quinolonas (por ejemplo, moxifloxacina)

La lista anterior no es exhaustiva y otros medicamentos individuales que se sabe aumentan significativamente el intervalo QT debe ser evitado.

#### Efecto de otros medicamentos sobre la venlafaxina

#### Ketoconazol (inhibidor de CYP3A4)

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



Un estudio farmacocinético con ketoconazol rápidos de CYP2D6 (EM) y los metabolizadores lentos (PM) dio como resultado el valor de AUC de venlafaxina (70% y 21% en sujetos CYP2D6 PM y EM, respectivamente) y O-desmetilvenlafaxina (33% y 23% en CYP2D6 PM y EM sujetos, respectivamente) tras la administración de ketoconazol. El uso concomitante de inhibidores del CYP3A4 (por ejemplo, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, voriconazol, posaconazol, ketoconazol, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina) y venlafaxina pueden aumentar los niveles de venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina. Por lo tanto, se recomienda precaución si la terapia de un paciente incluye un inhibidor de CYP3A4 y venlafaxina de forma concomitante.

### Efecto de venlafaxina sobre otros medicamentos

#### Litio

El síndrome serotoninérgico puede ocurrir con el uso concomitante de venlafaxina y litio.

#### Diazepam

La venlafaxina no tiene efectos sobre la farmacocinética y farmacodinamia de diazepam y su metabolito activo, desmetildiazepam. El diazepam no parece afectar a la farmacocinética de venlafaxina u O-desmetilvenlafaxina. No se sabe si existe una farmacocinética y / o interacción farmacodinámica con otras benzodiazepinas.

#### Imipramina

La venlafaxina no afectó a la farmacocinética de la imipramina y 2-OH-imipramina. Hubo un aumento dependiente de la dosis del AUC 2-OH-desipramina proporción de 2,5 a 4,5 veces cuando se administró venlafaxina 75 mg a 150 mg al día. La imipramina no afectó a la farmacocinética de venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina. La importancia clínica de esta interacción es desconocida. Se debe tener precaución con la coadministración de venlafaxina y la imipramina.

#### Haloperidol

Un estudio farmacocinético realizado con haloperidol mostró una reducción del 42% en el aclaramiento total oral, un aumento del 70% en el AUC, un incremento del 88% en la C<sub>máx</sub>, pero no hubo cambios en la vida media para el haloperidol. Esto debe tenerse en cuenta en los pacientes tratados con haloperidol y venlafaxina de forma concomitante. La importancia clínica de esta interacción es desconocida.

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



### Risperidona

La venlafaxina aumentó el AUC de risperidona en un 50%, pero no alteró significativamente el perfil farmacocinético de la fracción total activa (risperidona más 9-hidroxi-risperidona). La importancia clínica de esta interacción es desconocida.

### Metoprolol

La administración concomitante de venlafaxina y metoprolol a voluntarios sanos en un estudio de interacción farmacocinética tanto para los productos medicinales resultó en un aumento de las concentraciones plasmáticas de metoprolol en aproximadamente 30 a 40% sin alterar las concentraciones plasmáticas de su metabolito activo,  $\alpha$ -hydroxymetoprolol. La relevancia clínica de este hallazgo en pacientes hipertensos es desconocida. Metoprolol no alteró el perfil farmacocinético de venlafaxina o de su metabolito activo, O-desmetilvenlafaxina. Se debe tener precaución con la coadministración de venlafaxina y metoprolol.

### Indinavir:

Un estudio farmacocinético con indinavir ha mostrado una disminución del 28 % en el AUC y una disminución del 36% en la Cmax de indinavir . Indinavir no afectó a la farmacocinética de venlafaxina y O - desmetilvenlafaxina . La importancia clínica de esta interacción es desconocida.

### Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada de Lafaxin® de acuerdo con la indicación a tratar es:

### Posología:

### Episodios depresivos mayores:

La dosis inicial recomendada de venlafaxina de liberación prolongada es de 75 mg administrados una vez al día. Los pacientes que no responden a la dosis inicial de 75 mg / día pueden beneficiarse de aumentos de dosis hasta una dosis máxima de 375 mg / día. Aumenta la dosificación pueden realizarse a intervalos de 2 semanas o más. Si está justificado clínicamente debido a la gravedad de los síntomas, aumenta la dosis pueden realizarse a intervalos más frecuentes, pero no menos de 4 días.

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



Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, aumentos de la dosis deben hacerse sólo después de una evaluación clínica. La dosis efectiva más baja se debe mantener.

Los pacientes deben ser tratados durante un periodo suficiente de tiempo, generalmente de varios meses o más. El tratamiento debe ser reevaluado periódicamente sobre una base de caso por caso. El tratamiento a largo plazo también puede ser apropiado para la prevención de la recurrencia de episodios depresivos mayores (MDE). En la mayoría de los casos, la dosis recomendada en la prevención de la recurrencia de MDE es el mismo que el utilizado durante el episodio actual.

Medicamentos antidepresivos deben continuar durante al menos seis meses tras la remisión.

Trastorno de ansiedad generalizada:

La dosis inicial recomendada de venlafaxina de liberación prolongada es de 75 mg administrados una vez al día. Los pacientes que no responden a la dosis inicial de 75 mg / día pueden beneficiarse de aumentos de dosis hasta una dosis máxima de 225 mg / día. Aumenta la dosificación pueden realizarse a intervalos de 2 semanas o más.

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, aumentos de la dosis deben hacerse sólo después de una evaluación clínica. La dosis efectiva más baja se debe mantener.

Los pacientes deben ser tratados durante un periodo suficiente de tiempo, generalmente de varios meses o más. El tratamiento debe ser reevaluado regularmente, sobre una base de caso por caso.

Desorden de ansiedad social:

La dosis recomendada para la venlafaxina de liberación prolongada es de 75 mg administrados una vez al día. No hay evidencia de que las dosis mayores confieren ningún beneficio adicional.

Sin embargo, en pacientes individuales que no responden a la inicial 75 mg / día, aumenta hasta una dosis máxima de 225 mg / día puede ser considerado. Aumento de la dosificación pueden realizarse a intervalos de 2 semanas o más.



Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, aumentos de la dosis deben hacerse sólo después de una evaluación clínica. La dosis efectiva más baja se debe mantener.

Los pacientes deben ser tratados durante un periodo suficiente de tiempo, generalmente de varios meses o más. El tratamiento debe ser reevaluado regularmente, sobre una base de caso por caso.

#### Trastorno de pánico:

Se recomienda que una dosis de 37,5 mg / día de venlafaxina de liberación prolongada puede utilizar durante 7 días. La dosificación debe ser aumentada a 75 mg / día. Los pacientes que no responden a la dosis / día 75 mg puedan beneficiarse de aumentos de dosis hasta una dosis máxima de 225 mg / día. El aumento de la dosificación puede realizarse a intervalos de 2 semanas o más.

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, aumentos de la dosis deben hacerse sólo después de una evaluación clínica. La dosis efectiva más baja se debe mantener.

Los pacientes deben ser tratados durante un periodo suficiente de tiempo, generalmente de varios meses o más. El tratamiento debe ser reevaluado regularmente, sobre una base de caso por caso.

#### Personas de edad avanzada:

Se considera necesario ningún ajuste específico de la dosis de venlafaxina en base a la edad del paciente. Sin embargo, se debe tener precaución en el tratamiento de las personas de edad (por ejemplo, debido a la posibilidad de insuficiencia renal, la posibilidad de cambios en la sensibilidad de neurotransmisores y la afinidad que ocurre con el envejecimiento). La dosis efectiva más baja se debe utilizar siempre, y los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente cuando se requiere un aumento de la dosis.

#### Población pediátrica:

La venlafaxina no está recomendada para uso en niños y adolescentes.

Los estudios clínicos controlados en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor no demostraron la eficacia y no apoyan el uso de venlafaxina en estos pacientes.

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





No se ha establecido la eficacia y seguridad de la venlafaxina para otras indicaciones en niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, en general, se debe considerar una reducción de la dosis del 50%. Sin embargo, debido a la variabilidad interindividual en el aclaramiento, individualización de la dosificación puede ser deseable.

Existen datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática grave. Se recomienda precaución, y una reducción de la dosis en más del 50% debe ser considerado. El beneficio potencial debe sopesarse frente a los riesgos en el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática grave.

Uso en pacientes con insuficiencia renal:

Aunque es necesario que los pacientes con la tasa de filtración glomerular (TFG) entre 30-70 ml / minuto sin cambio en la dosis, se recomienda precaución. Para los pacientes que requieren hemodiálisis y en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml / min), la dosis debe reducirse en un 50%. Debido a la variabilidad interindividual en el aclaramiento en estos pacientes, individualización de la dosificación puede ser deseable.

Síntomas de abstinencia al interrumpir el tratamiento con venlafaxina:

La interrupción brusca debe ser evitada. Cuando se interrumpe el tratamiento con venlafaxina, la dosis debe ser reducida gradualmente durante un período de por lo menos una o dos semanas con el fin de reducir el riesgo de reacciones de retirada. Si los síntomas intolerables tras una disminución de la dosis o la interrupción del tratamiento, restablecer la dosis prescrita previamente puede ser considerado. Posteriormente, el médico puede continuar disminuyendo la dosis, pero a un ritmo más gradual.

Forma de administración:

Para uso oral.

Se recomienda que los comprimidos de venlafaxina de liberación prolongada tomarse con comida, aproximadamente a la misma hora cada día. Los comprimidos deben tragarse enteros con líquido y no se dividen, aplastados, se mastican o se disuelven.

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



Los pacientes tratados con comprimidos de venlafaxina de liberación inmediata pueden cambiar a venlafaxina comprimidos de liberación prolongada en una dosis diaria equivalente más cercano. Por ejemplo, comprimidos de venlafaxina de liberación inmediata de 37,5 mg dos veces al día pueden cambiar a venlafaxina comprimidos de liberación prolongada de 75 mg una vez al día. Los ajustes de dosis individuales pueden ser necesarios.

El comprimido de liberación prolongada no se deformará durante toda la digestión liberando el ingrediente activo y se elimina intacto en las heces.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2018020925 emitido mediante Acta No. 08 de 2018, numeral 3.1.6.1 con el fin de:

- Aprobar el trámite solicitado teniendo en cuenta que la demora en la presentación de los documentos se trató únicamente de la dificultad de conseguirlos dado que aunque los productos están aprobados por otras autoridades regulatorias, los requisitos no son los mismos que se tienen en Colombia. Sin embargo, con la información que se presenta se completan y cumplen los requerimientos.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

### 3.1.6.5. LIMICORT 20 mg TABLETAS

Expediente : 20159891  
Radicado : 20191011281  
Fecha : 08/05/2019  
Interesado : Liminal Therapeutics S.A.S

Composición:

Cada tableta contiene 20mg de Hidrocortisona

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



La salud  
es de todos

Minsalud

Forma farmacéutica:

Tableta

Indicaciones:

Terapia corticosteroide sistémica

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento. Úlcera Péptica, infecciones fúngicas sistémicas, osteoporosis grave, psicosis o antecedentes de las mismas. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave, diabetes mellitus, hipertensión arterial, tuberculosis activa, a menos que se utilicen medicamentos quimioterapéuticos.

Precauciones y advertencias:

Debe tenerse extrema precaución en presencia de insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes mellitus, enfermedades infecciosas, insuficiencia renal crónica y uremia, y tuberculosis quiescente. La suspensión abrupta del tratamiento con hidrocortisona luego del uso crónico puede precipitar insuficiencia suprarrenal aguda como consecuencia de la supresión de la corticotropina de la hipófisis anterior.

Reacciones adversas serias

Tipo Ram: convulsiones

Frecuencia: desconocido

Descripción: convulsiones

Tipo Ram: suprarrenal, supresion

Frecuencia: desconocido

Descripción: atrofia de la corteza suprarrenal

Tipo Ram: suprarrenal, supresion

Frecuencia: desconocido

Descripción: supresión de la secreción de corticotropina

Tipo Ram: tromboembolismo

Frecuencia: desconocido

Descripción: desordenes tromboembólicos

Tipo Ram: sarcoma de kaposi

Frecuencia: desconocido

Descripción: sarcoma de kaposi.

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



Reacciones adversas no serias

Tipo Ram: miopatia

Frecuencia: Desconocido

Descripción: miopatia

Tipo Ram: vertigo

Frecuencia: desconocido

Descripción: vertigo

Tipo Ram: cefalea

Frecuencia: desconocido

Descripción: cefalea

Tipo Ram: tendon de aquiles, rotura

Frecuencia: desconocido

Descripción: ruptura tendinosa especialmente tendón de aquiles

Tipo Ram: necrosis aséptica de cabeza de femur

Frecuencia: desconocido

Descripción: necrosis aséptica de la cabeza del fémur

Tipo Ram: transaminasa se, aumentada

Frecuencia: desconocido

Descripción: incremento de transaminasas

Tipo Ram: pseudotumor cerebral

Frecuencia: desconocido

Descripción: pseudotumor cerebral

Tipo Ram: atrofia muscular

Frecuencia: desconocido

Descripción: atrofia muscular

Interacciones:

Tipo: Medicamento

Descripción: El uso simultaneo con Paracetamol incrementa la formación de un metabolito hepatotóxico de éste, por lo tanto aumenta el riesgo de hepatotoxicida. El uso con analgésico no esteroides (AINE) puede aumentar el riesgo de úlcera o hemorragia gastrointestinal.

Grupo etario: Niños mayores de 12 años y adultos

Cantidad: 20

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



Unidad de medida: mg

Cada: 1

Unidad de tiempo: Día(s)

Vía de administración: Oral

Indicaciones especiales: Sin indicación especial

Ampliación de información: El requerimiento normal es de 10 - 30 mg al día, en una dosis única ó fraccionada en varias tomas.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva concentración para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

### 3.1.7. ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

#### 3.1.7.1. TAMOXIFEN TECNIMEDE S.A.

Expediente : 20103375

Radicado : 20181220677

Fecha : 26/10/2018

Interesado : Altadis Farmaceutica S.A.S

Fabricante : Lab. Zeneca Farma S.A.

Composición: Cada tableta contiene 30.34 mg de Tamoxifeno Citrato

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 para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

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



La salud  
es de todos

Minsalud

**3.1.7.2. LEVTEC 1000 MG TABLETA  
LEVTEC 500 MG TABLETA  
OROZCO, OLARTE**

Expediente : 20115425 / 20028623  
Radicado : 20181016715/2018124745/20191077148  
Fecha : 03/12/2018  
Interesado : Next Pharma Sourcing S.A.S.  
Fabricante : Jubilant Generics Limited

**Composición:**

- Cada tableta contiene 1000 mg de Levetiracetam
- Cada tableta contiene 500 mg de Levetiracetam

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018012907 emitido mediante Acta No. 22 de 2018, numeral 3.1.7.6, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto el interesado allego alcance mediante radicado 20191096666 23/05/2019.**

**3.1.7.3. HB ONCOBRAIN® 250MG CAPSULAS**

Expediente : 20060916  
Radicado : 20191008984  
Fecha : 21/01/2019  
Interesado : HB Human Bioscience S.A.S  
Fabricante : Haupt Pharma Amareg GmbH

**Composición:**

Cada capsula contiene 250mg de Temozolamida

Forma farmacéutica: Cápsula dura

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





La salud  
es de todos

Minsalud

**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro del producto de la referencia, con fines de renovación del Registro Sanitario.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

### 3.1.9 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN

#### 3.1.9.1. DRISTANCITO® NF NIÑOS

Expediente : 20094605  
Radicado : 20181157946 / 20191067707  
Fecha : 10/04/2019  
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 120,482 mg de microcápsulas de Ibuprofeno al 83% equivalente a 100 mg de Ibuprofeno base

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones:  
Analgésico, antipirético.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al ibuprofeno o a cualquier otro componente del producto.

Reacciones alérgicas al ibuprofeno, al ácido acetil salicílico o aines, manifestadas por broncoespasmo, rinitis aguda, polipos nasales y edema angioneurótico.

Historia previa o actual de úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal y enfermedad ácido-péptica.

Insuficiencia hepática severa.

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



No usar durante el tercer trimestre del embarazo.  
Contiene aspartame, no administrar en pacientes con fenilcetonuria.

Precauciones y advertencias:

Detenga su uso y consulte al médico si:

- El dolor empeora o dura más de 5 días; o si la fiebre empeora o dura más de 3 días.
- Si se presentan reacciones alérgicas severas que incluyen enrojecimiento de la piel, rash o ampollas. Si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces negras.
- En caso de asma, enfermedad cardíaca, insuficiencia hepática moderada, cirrosis hepática, hipertensión, insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min)
- Si está consumiendo otros aines.
- Consulte a su médico antes de utilizarlo si el niño no ha estado tomando líquidos, ha perdido una cantidad de líquidos debido a vómito continuo o diarrea, presenta dolor abdominal y/o malestar gástrico. El uso continuo a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por periodos cortos de tiempo. Se recomienda empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones relacionadas. Úsese con precaución en mayores de 60 años. Manténgase fuera del alcance de los niños. Consultar al médico antes de usar si está embarazada o lactando. En caso de sobredosis accidental, discontinuar el uso y consultar para asistencia médica inmediata.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019000021 con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Documento Local de Labeling (LLD), Versión 2.0, marzo de 2019, Dristancito ® NF Niños

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



Respecto a la modificación de la dosificación el interesado indica que es la que se encuentra en el Acta No. 04 de 2019, numeral 3.4.3; sin embargo, no indica como solicita la nueva dosificación o modificación, dado lo anterior se procedió a tomar la información de dosificación de la información para prescribir (folio 2):

Posología y forma de administración:

Encuentre la dosis exacta en el siguiente cuadro. Si es posible, use el peso para dosificar, en caso contrario, use la edad.

1 dosis cada 6 a 8 horas		
Peso (kg)	Edad (Años)	Dosis (Tabletas Masticables)
16-21	4-5	1,5
22-26	6-8	2
27-32	9-10	2.5
33-43	11-12	3
No exceder 3 dosis al día a menos que lo indique el médico.		

Tomar con alimentos, si persiste el dolor por más de 5 días, fiebre por más de 3 días, o empeoran con otros síntomas se debe suspender y consultar. Insuficiencia renal, hepática o cardíaca: reducir la dosis. Administrar con precaución y con seguimiento médico.

Vía de administración: Oral

El interesado solicita le sean aprobadas las contraindicaciones, precauciones o advertencias conceptuadas en el Acta No. 32 de 2018 numeral 3.1.9.1.:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al ibuprofeno a los salicilatos o antiinflamatorios no esteroides. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a los AINEs, úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal o cualquier otro sangrado y antecedente de enfermedad ácido-péptica. Disfunción hepática severa. Tercer trimestre del embarazo. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min). Falla cardíaca severa. Cirugía de derivación arterial

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



coronaria (bypass coronario). Contiene aspartame, no administrar en pacientes con fenilcetonuria.

Advertencias y precauciones especiales para el uso:

Consulte a su médico antes de usar si su niño no ha estado tomando líquidos, ha perdido una cantidad de líquidos debido a vómito continuo o diarrea.

Consulte a su médico para que evalúe el riesgo beneficio antes de administrar el medicamento si usted tiene: asma, enfermedad del corazón, hipertensión, insuficiencia cardiaca, enfermedad coronaria, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas, así mismo en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos, enfermedad renal, desordenes de la coagulación, alteraciones hematológicas, insuficiencia hepática, cirrosis o enfermedades del tracto gastrointestinal, en particular gastritis o úlcera gástrica o duodenal, colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn. Si Ud. ha sufrido una apoplejía o si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE). El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (ASA), anticoagulantes (por ejemplo warfarina), antiagregantes plaquetarios, corticoides orales o antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) incrementa el riesgo de ulcera gastrointestinal y sus complicaciones. Consulte con su médico si está consumiendo ácido acetilsalicílico o algún otro antiagregante plaquetario para la prevención de un infarto de miocardio (cardioprotector) o un accidente cerebrovascular (ACV) debido a que el ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetilsalicílico. No se recomienda el uso simultáneo de dos antiinflamatorios tipo AINE, por tanto no se recomienda el consumo de ibuprofeno simultáneamente con medicamentos que contengan diclofenaco, naproxeno, nimesulida, ketoprofeno, meloxicam, celecoxib y similares.

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales en asociación con la utilización de AINEs. Los AINEs pueden enmascarar los síntomas de las infecciones. Se ha observado meningitis aséptica con el tratamiento de ibuprofeno, más probable en pacientes con lupus eritematoso sistémico, enfermedad del colágeno, y en pacientes sin patología crónica, se debe tener precaución. Suspenda la administración y consulte a su médico si nota una reacción que incluya: enrojecimiento de la piel, rash, ampollas, si presenta vomito con sangre, sangre en las heces o heces negras, dolor de cabeza o dolor abdominal, algunas de estas reacciones pueden ser mortales. Los pacientes con antecedentes de alergia al ácido acetilsalicílico o a otros AINEs tienen mayor riesgo de ser alérgicos al ibuprofeno. En algunos pacientes se recomienda usar un medicamento adicional para disminuir el riesgo de ulceración y sangrado digestivos. El riesgo de ulceración y sangrado del

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



tubo digestivo se incrementa con las dosis más altas o con el consumo simultáneo de dos AINEs por tanto se debe empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, así como mayor riesgo de daño de la función renal. El riesgo de daño renal con ibuprofeno se incrementa en pacientes deshidratados o que tengan alteración de la función renal, hepática o cardíaca, o que consuman ciertos medicamentos. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por cortos periodos de tiempo. Si usted tiene 60 años de edad o más consulte a su médico antes de utilizar, los pacientes de mayor edad tienen mayor riesgo de reacciones adversas más severas.

A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte si el dolor empeora o persiste por más de 5 días, o si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días. Los pacientes que consuman ibuprofeno por tiempo prolongado deben realizarse periódicamente exámenes para evaluar las funciones renal, hepática, hematológica y cardiovascular. Manténgase fuera del alcance de los niños. Evite tomar este producto con el consumo excesivo de alcohol (3 o más bebidas al día). Pregunte a su médico antes de usar si usted está embarazada o lactando, se recomienda utilizarlo solo si es estrictamente necesario durante los dos primeros trimestres del embarazo o en la lactancia, está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo. Fertilidad: puede disminuir la fertilidad por efecto de la inhibición de la ciclooxigenasa y alteraciones en la ovulación. Efecto es reversible con la suspensión del tratamiento. Lactancia: no se recomienda el uso de ibuprofeno durante la lactancia debido al riesgo potencial de inhibir la síntesis de prostaglandinas en el neonato.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: los pacientes que experimenten mareo, vértigo, alteraciones visuales u otros trastornos del sistema nervioso central mientras estén tomando ibuprofeno, deberán abstenerse de conducir o manejar maquinaria.

El interesado solicita le sean aprobadas las reacciones adversas conceptuadas en el Acta No. 32 de 2018 numeral 3.1.9.1. Sin embargo, no se encuentra en dicha Acta ni en el Dossier información al respecto.

El interesado solicita le sean aprobadas las interacciones conceptuadas en el Acta No. 32 de 2018 numeral 3.1.9.1.:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

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



(Información obligatoria para profesionales de la salud únicamente)

Se requiere precaución cuando el ibuprofeno se combina con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) debido a un incremento en el riesgo de sangrado gastrointestinal.

Se debe tener precaución cuando el ibuprofeno se combina con litio, debido a un aumento de las concentraciones plasmáticas de litio.

Efecto potenciado de los anticoagulantes orales, debe controlarse el tiempo de protrombina durante la primera semana, así como prever un posible ajuste de dosis del anticoagulante en caso de tratamiento concomitante prolongado.

Los AINEs pueden reducir la eficacia de los antihipertensivos, incluidos los IECAS o betabloqueantes. El tratamiento conjunto con Inhibidores de la ECA puede asociarse al riesgo de insuficiencia renal aguda.

El ibuprofeno no se debe utilizar en asociación con otro antiinflamatorio, tanto esteroideo como no esteroideo, ya que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas.

El ibuprofeno puede inhibir el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria en uso concomitante, sin embargo no se ha concluido.

El uso concomitante con baclofeno puede potenciar la toxicidad del baclofeno.

La administración con ciclosporina o tacrolimus puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad debido a la reducción de la síntesis renal de las prostaglandinas. En caso de administrarse concomitantemente, deberá vigilarse estrechamente la función renal.

La administración de ibuprofeno con resinas de intercambio iónico (colestiramina) produce disminución de la absorción del ibuprofeno con posible disminución de su efecto.

Se puede potenciar el efecto ulcerogénico tras la administración con corticoides.

Se ha encontrado en algunos casos un incremento de los niveles plasmáticos de digoxina, fenitoína y litio con la administración conjunta.





El ibuprofeno puede reducir la eficacia de los diuréticos tiazídicos y la furosemida, debido a una inhibición de la síntesis renal de prostaglandinas, por lo que se debe tener precaución en la terapia combinada.

El ibuprofeno puede en ocasiones aumentar la toxicidad del metotrexato.

La administración conjunta y hasta 12 días después de ibuprofeno y mefepristona puede disminuir teóricamente la eficacia de la mefepristona.

En pacientes con tratamiento en combinación con Pentoxifilina puede aumentar el riesgo de hemorragia, se recomienda monitorización.

La administración conjunta con probenecid o sufinpirazona podría provocar aumento de las concentraciones plasmáticas de ibuprofeno, podría requerir ajuste de dosis.

El uso concomitante con quinolonas en animales se ha evidenciado que puede aumentar el riesgo de convulsiones.

El uso conjunto con tacrina puede potenciar la toxicidad de la tacrina, con episodios de delirio.

La administración de ibuprofeno y trombolíticos podría aumentar la hemorragia.

En manejo conjunto con zidovudina se podría aumentar el riesgo de toxicidad sobre los hematíes a través de los efectos en reticulocitos, generando anemia grave una semanas después de la administración del AINE. Se requiere la vigilancia de valores hemáticos.

El consumo habitual de alcohol representa un riesgo aumentado de hemorragia gástrica, se debe evitar el uso con estos consumos.

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

#### **Posología y forma de administración:**

**Encuentre la dosis exacta en el siguiente cuadro. Si es posible, use el peso para dosificar, en caso contrario, use la edad.**

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



1 dosis cada 6 a 8 horas		
Peso (kg)	Edad (Años)	Dosis (Tabletas Masticables)
16-21	4-5	1,5
22-26	6-8	2
27-32	9-10	2.5
33-43	11-12	3
No exceder 3 dosis al día a menos que lo indique el médico.		

Tomar con alimentos, si persiste el dolor por más de 5 días, fiebre por más de 3 días, o empeoran con otros síntomas se debe suspender y consultar. Insuficiencia renal, hepática o cardíaca: reducir la dosis. Administrar con precaución y con seguimiento médico.

Vía de administración: Oral

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al ibuprofeno a los salicilatos o antiinflamatorios no esteroides. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a los AINEs, úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal o cualquier otro sangrado y antecedente de enfermedad ácido-péptica. Disfunción hepática severa. Tercer trimestre del embarazo. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min). Falla cardíaca severa. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario). Contiene aspartame, no administrar en pacientes con fenilcetonuria.

**Advertencias y precauciones especiales para el uso:**

Consulte a su médico antes de usar si su niño no ha estado tomando líquidos, ha perdido una cantidad de líquidos debido a vómito continuo o diarrea.

Consulte a su médico para que evalúe el riesgo beneficio antes de administrar el medicamento si usted tiene: asma, enfermedad del corazón, hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas, así mismo en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos, enfermedad renal, desordenes de la coagulación, alteraciones hematológicas, insuficiencia hepática, cirrosis o

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



enfermedades del tracto gastrointestinal, en particular gastritis o úlcera gástrica o duodenal, colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn. Si Ud. ha sufrido una apoplejía o si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE). El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (ASA), anticoagulantes (por ejemplo warfarina), antiagregantes plaquetarios, corticoides orales o antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. Consulte con su médico si está consumiendo ácido acetilsalicílico o algún otro antiagregante plaquetario para la prevención de un infarto de miocardio (cardioprotector) o un accidente cerebrovascular (ACV) debido a que el ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetilsalicílico. No se recomienda el uso simultáneo de dos antiinflamatorios tipo AINE, por tanto no se recomienda el consumo de ibuprofeno simultáneamente con medicamentos que contengan diclofenaco, naproxeno, nimesulida, ketoprofeno, meloxicam, celecoxib y similares.

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales en asociación con la utilización de AINEs. Los AINEs pueden enmascarar los síntomas de las infecciones. Se ha observado meningitis aséptica con el tratamiento de ibuprofeno, más probable en pacientes con lupus eritematoso sistémico, enfermedad del colágeno, y en pacientes sin patología crónica, se debe tener precaución. Suspenda la administración y consulte a su médico si nota una reacción que incluya: enrojecimiento de la piel, rash, ampollas, si presenta vomito con sangre, sangre en las heces o heces negras, dolor de cabeza o dolor abdominal, algunas de estas reacciones pueden ser mortales. Los pacientes con antecedentes de alergia al ácido acetilsalicílico o a otros AINEs tienen mayor riesgo de ser alérgicos al ibuprofeno. En algunos pacientes se recomienda usar un medicamento adicional para disminuir el riesgo de ulceración y sangrado digestivos. El riesgo de ulceración y sangrado del tubo digestivo se incrementa con las dosis más altas o con el consumo simultáneo de dos AINEs por tanto se debe empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, así como mayor riesgo de daño de la función renal. El riesgo de daño renal con ibuprofeno se incrementa en pacientes deshidratados o que tengan alteración de la función renal, hepática o cardíaca, o que consuman ciertos medicamentos. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por cortos periodos de tiempo. Si usted tiene 60 años de edad o más consulte a su médico antes de utilizar, los pacientes de mayor edad tienen mayor riesgo de reacciones adversas más severas.

Acta No. 19 de 2019 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 si el dolor empeora o persiste por más de 5 días, o si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días. Los pacientes que consuman ibuprofeno por tiempo prolongado deben realizarse periódicamente exámenes para evaluar las funciones renal, hepática, hematológica y cardiovascular. Manténgase fuera del alcance de los niños. Evite tomar este producto con el consumo excesivo de alcohol (3 o más bebidas al día). Pregunte a su médico antes de usar si usted está embarazada o lactando, se recomienda utilizarlo solo si es estrictamente necesario durante los dos primeros trimestres del embarazo o en la lactancia, está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo. Fertilidad: puede disminuir la fertilidad por efecto de la inhibición de la ciclooxigenasa y alteraciones en la ovulación. Efecto es reversible con la suspensión del tratamiento. Lactancia: no se recomienda el uso de ibuprofeno durante la lactancia debido al riesgo potencial de inhibir la síntesis de prostaglandinas en el neonato.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** los pacientes que experimenten mareo, vértigo, alteraciones visuales u otros trastornos del sistema nervioso central mientras estén tomando ibuprofeno, deberán abstenerse de conducir o manejar maquinaria.

**Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:**  
(Información obligatoria para profesionales de la salud únicamente)

Se requiere precaución cuando el ibuprofeno se combina con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) debido a un incremento en el riesgo de sangrado gastrointestinal.

Se debe tener precaución cuando el ibuprofeno se combina con litio, debido a un aumento de las concentraciones plasmáticas de litio.

Efecto potenciado de los anticoagulantes orales, debe controlarse el tiempo de protrombina durante la primera semana, así como prever un posible ajuste de dosis del anticoagulante en caso de tratamiento concomitante prolongado.

Los AINEs pueden reducir la eficacia de los antihipertensivos, incluidos los IECAS o betabloqueantes. El tratamiento conjunto con Inhibidores de la ECA puede asociarse al riesgo de insuficiencia renal aguda.

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



**El ibuprofeno no se debe utilizar en asociación con otro antiinflamatorio, tanto esteroideo como no esteroideo, ya que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas.**

**El ibuprofeno puede inhibir el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria en uso concomitante, sin embargo no se ha concluido.**

**El uso concomitante con baclofeno puede potenciar la toxicidad del baclofeno. La administración con ciclosporina o tacrolimus puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad debido a la reducción de la síntesis renal de las prostaglandinas. En caso de administrarse concomitantemente, deberá vigilarse estrechamente la función renal.**

**La administración de ibuprofeno con resinas de intercambio iónico (colestiramina) produce disminución de la absorción del ibuprofeno con posible disminución de su efecto.**

**Se puede potenciar el efecto ulcerogénico tras la administración con corticoides.**

**Se ha encontrado en algunos casos un incremento de los niveles plasmáticos de digoxina, fenitoína y litio con la administración conjunta.**

**El ibuprofeno puede reducir la eficacia de los diuréticos tiazídicos y la furosemida, debido a una inhibición de la síntesis renal de prostaglandinas, por lo que se debe tener precaución en la terapia combinada.**

**El ibuprofeno puede en ocasiones aumentar la toxicidad del metotrexato.**

**La administración conjunta y hasta 12 días después de ibuprofeno y mefepriestona puede disminuir teóricamente la eficacia de la mefepriestona.**

**En pacientes con tratamiento en combinación con Pentoxifilina puede aumentar el riesgo de hemorragia, se recomienda monitorización.**

**La administración conjunta con probenecid o sufinpirazona podría provocar aumento de las concentraciones plasmáticas de ibuprofeno, podría requerir ajuste de dosis.**

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



**El uso concomitante con quinolonas en animales se ha evidenciado que puede aumentar el riesgo de convulsiones.**

**El uso conjunto con tacrina puede potenciar la toxicidad de la tacrina, con episodios de delirio.**

**La administración de ibuprofeno y trombolíticos podría aumentar la hemorragia.**

**En manejo conjunto con zidovudina se podría aumentar el riesgo de toxicidad sobre los hematíes a través de los efectos en reticulocitos, generando anemia grave una semana después de la administración del AINE. Se requiere la vigilancia de valores hemáticos.**

**El consumo habitual de alcohol representa un riesgo aumentado de hemorragia gástrica, se debe evitar el uso con estos consumos.**

### **3.1.9.2. DRAMAMINE**

Expediente : 20056532  
Radicado : 20191072660  
Fecha : 17/04/2018  
Interesado : Johnson & Johnson de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene 50 mg de Dimenhidrinato

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Para la prevención y alivio de mareo, náuseas y vómito asociado al movimiento

Contraindicaciones:

Dramamine está contraindicado en pacientes con alergia al dimenhidrinato o a cualquiera de los componentes de la fórmula. No deberá usar dramamine en menores de 2 años, consulte a su médico.

Reacciones secundarias: el uso de dramamine puede causar sueño, temblor, alucinaciones, sequedad en la boca, nariz y garganta, visión borrosa o disminución de la visión, reacciones alérgicas como erupciones cutáneas y enrojecimiento de la piel,

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





edema, picazón y dificultad para respirar. Si usted presenta alguna de estas reacciones, suspenda el uso de dramanine y consulte a su médico.

Nuevas precauciones y advertencias:

Consulte a su médico antes de tomar dramanine si usted padece glaucoma, porfiria, enfermedades de la próstata, dificultad para orinar, obstrucción píloro-duodenal y obstrucción de la vejiga. Si usted va a tomar dramanine no se recomienda que maneje vehículos, máquinas pesadas o de precisión. No debe tomarse dramanine junto con alcohol, sedantes, tranquilizantes u otros medicamentos depresores del SNC. Si usted está tomando algún medicamento, consulte a su médico antes de tomar dramanine. El dimenhidrinato está recomendado para uso a corto plazo, si los síntomas persisten, suspenda su uso y consulte a su médico. Contiene lactosa. Uso en el embarazo y lactancia: en caso de embarazo y lactancia, consulte a su médico.

Ingesta accidental y sobredosis: la sobredosis con dramanine puede provocar sueño, coma, confusión, dependencia, mareo, incoherencia, pérdida de la conciencia, dilatación de pupilas, náuseas, taquicardia, vómito, desorden de la conciencia y el habla, alucinaciones, convulsiones, dificultad para respirar, nerviosismo, inquietud, irritabilidad o excitación. Si usted presenta alguno de estos síntomas, suspenda el uso dramanine y consulte de inmediato a un médico.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones

Nueva dosificación

Dosis y modo de empleo:

Se recomienda tomar la primera dosis 30 minutos antes de iniciar el viaje o la actividad que provoca el mareo.

Adultos y niños mayores de 12 años: Tomar de 1 a 2 tabletas cada 4 a 6 horas, sin exceder de 8 tabletas en 24 horas.

Niños de 6 a 12 años: ½ a 1 tableta cada 6 a 8 horas, sin exceder de 3 tabletas en 24 horas.

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



La salud  
es de todos

Minsalud

Niños de 2 a 6 años: ½ tableta cada 6 a 8 horas, sin exceder de 1 ½ tabletas en 24 horas.

Uso en el embarazo y lactancia: En caso de embarazo o lactancia, consulte a su médico.

No usar DRAMAMINE® si usted tiene alergia al dimenhidrinato o cualquiera de los componentes del producto. No usar en menores de 2 años

Nuevas contraindicaciones

Reacciones Adversas: Puede causar sueño, temblor, alucinaciones, sequedad en la boca, nariz y garganta, visión borrosa o disminución de la visión, reacciones alérgicas como erupciones cutáneas y enrojecimiento de la piel, edema, picazón y dificultad para respirar. Si presenta alguna de estas reacciones, suspenda su uso.

Precauciones y advertencias: Consulte a su médico antes de tomar DRAMAMINE® si está tomando otros medicamentos o si padece glaucoma, porfiria, condiciones que afecten la motilidad gastrointestinal o el vaciamiento vesical, enfermedades de la próstata, dificultad para orinar, obstrucción píloro-duodenal y obstrucción de la vejiga. Si los síntomas persisten por más de 48 horas con el uso del medicamento o empeoran, o aparecen nuevos, suspenda su uso y consulte a su médico. Si usa DRAMAMINE®, no tome alcohol, sedantes, tranquilizantes u otros medicamentos depresores del SNC. Este medicamento puede producir somnolencia y afectar el estado de alerta, por lo que no deberá conducir vehículos automotores ni maquinaria pesada durante su uso. Usar con precaución en ancianos. No se deje al alcance de los niños. Consérvese a no más de 30°C.

Ingesta accidental y sobredosis: Puede provocar sueño, coma, confusión, dependencia, mareo, incoherencia, pérdida de la conciencia, dilatación de pupilas, náuseas, taquicardia, vómito, desorden de la conciencia y el habla, alucinaciones, convulsiones, dificultad para respirar, nerviosismo, inquietud, irritabilidad o excitación. Si presenta alguno de estos síntomas, suspenda su uso y consulte de inmediato a su médico.

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

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

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





## Nueva dosificación

### Dosis y modo de empleo:

Se recomienda tomar la primera dosis 30 minutos antes de iniciar el viaje o la actividad que provoca el mareo.

**Adultos y niños mayores de 12 años:** Tomar de 1 a 2 tabletas cada 4 a 6 horas, sin exceder de 8 tabletas en 24 horas.

**Niños de 6 a 12 años:**  $\frac{1}{2}$  a 1 tableta cada 6 a 8 horas, sin exceder de 3 tabletas en 24 horas.

**Niños de 2 a 6 años:**  $\frac{1}{2}$  tableta cada 6 a 8 horas, sin exceder de 1  $\frac{1}{2}$  tabletas en 24 horas.

**Uso en el embarazo y lactancia:** En caso de embarazo o lactancia, consulte a su médico.

**No usar DRAMAMINE® si usted tiene alergia al dimenhidrinato o cualquiera de los componentes del producto. No usar en menores de 2 años**

**Reacciones Adversas:** Puede causar sueño, temblor, alucinaciones, sequedad en la boca, nariz y garganta, visión borrosa o disminución de la visión, reacciones alérgicas como erupciones cutáneas y enrojecimiento de la piel, edema, picazón y dificultad para respirar. Si presenta alguna de estas reacciones, suspenda su uso.

**Precauciones y advertencias:** Consulte a su médico antes de tomar DRAMAMINE® si está tomando otros medicamentos o si padece glaucoma, porfiria, condiciones que afecten la motilidad gastrointestinal o el vaciamiento vesical, enfermedades de la próstata, dificultad para orinar, obstrucción piloro-duodenal y obstrucción de la vejiga. Si los síntomas persisten por más de 48 horas con el uso del medicamento o empeoran, o aparecen nuevos, suspenda su uso y consulte a su médico. Si usa DRAMAMINE®, no tome alcohol, sedantes, tranquilizantes u otros medicamentos depresores del SNC. Este medicamento puede producir somnolencia y afectar el estado de alerta, por lo que no deberá conducir vehículos automotores ni maquinaria pesada durante

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



su uso. Usar con precaución en ancianos. No se deje al alcance de los niños. Consérvese a no más de 30°C.

**Intolerancia a la lactosa y galactosa.**

**Ingesta accidental y sobredosis:** Puede provocar sueño, coma, confusión, dependencia, mareo, incoherencia, pérdida de la conciencia, dilatación de pupilas, náuseas, taquicardia, vómito, desorden de la conciencia y el habla, alucinaciones, convulsiones, dificultad para respirar, nerviosismo, inquietud, irritabilidad o excitación. Si presenta alguno de estos síntomas, suspenda su uso y consulte de inmediato a su médico.

**Contraindicaciones:**

**Dramamine está contraindicado en pacientes con alergia al dimenhidrinato o a cualquiera de los componentes de la fórmula. No deberá usar dramamine en menores de 2 años, consulte a su médico.**

**Reacciones secundarias:** el uso de dramamine puede causar sueño, temblor, alucinaciones, sequedad en la boca, nariz y garganta, visión borrosa o disminución de la visión, reacciones alérgicas como erupciones cutáneas y enrojecimiento de la piel, edema, picazón y dificultad para respirar. Si usted presenta alguna de estas reacciones, suspenda el uso de dramamine y consulte a su médico.

**3.1.9.3. MOMETASONA FUROATO 0,1% LOCION**

Expediente : 19947271  
Radicado : 20181269598  
Fecha : 28/12/2018  
Interesado : Genfar S.A.

Composición: Cada 100 mL contiene 0.1 g de Mometasona Furoato

Forma farmacéutica: Solución

Indicaciones:

Terapia corticosteroide de la piel.

Contraindicaciones:

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



Hipersensibilidad al medicamento, embarazo y lactancia. Evítese la administración en zonas extensas, especialmente en lactantes y en niños. No debe administrarse por más de 14 días.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para Prescribir Versión 1.0 Fecha de revisión 11 de diciembre de 2018

#### Nueva dosificación

Aplique algunas gotas de Mometasona a las áreas afectadas de piel una vez al día y masajee suavemente hasta que desaparezca.

La terapia se debe discontinuar cuando se alcanza el control sobre la piel afectada. Si no se observa una mejora dentro de 2 semanas, reevaluación del diagnóstico puede ser necesaria.

Mometasona no se debe usar con vendajes oclusivos a menos de que el médico lo indique. No debe aplicarse en el área del pañal (si el paciente todavía los requiere) o pantalones de plástico, ya que estas prendas pueden constituir vestimenta oclusiva.

Mometasona loción es para uso tópico solamente. No es para uso oral, oftálmico o intravaginal.

Evite el uso en la cara, la ingle o las axilas.

#### Uso pediátrico

Dado que la seguridad y la eficacia de mometasona loción no se han establecido en pacientes pediátricos menores de 12 años de edad, no debe administrarse en este grupo etario.

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



Debido a una mayor proporción de superficie de la piel respecto a la masa corporal, los pacientes pediátricos están en mayor riesgo que los adultos de presentar supresión del eje HPA y el síndrome de Cushing cuando se tratan con corticosteroides tópicos. Por lo tanto, también están en mayor riesgo de sufrir insuficiencia suprarrenal durante y/o después del retiro del tratamiento. Los pacientes pediátricos pueden ser más susceptibles que los adultos a desarrollar atrofia de la piel, incluyendo estrías, cuando son tratados con corticosteroides tópicos. Los pacientes pediátricos a los que se les suministran corticosteroides tópicos en más del 20% de la superficie corporal están en mayor riesgo de supresión del eje HPA.

En pacientes pediátricos que reciben corticosteroides tópicos se ha reportado: supresión del eje HPA, síndrome de Cushing, retardo de crecimiento lineal, aumento de peso retrasado e hipertensión intracraneal. Las manifestaciones de supresión suprarrenal en niños incluyen niveles bajos de cortisol en plasma y ausencia de respuesta a la estimulación con ACTH. Las manifestaciones de hipertensión intracraneal incluyen fontanelas abultadas, dolores de cabeza y papiledema bilateral.

#### Uso geriátrico

Información disponible no han identificado diferencias en las respuestas entre los ancianos y los pacientes más jóvenes. En general, la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada debe ser prudente usualmente comenzando en el extremo inferior del rango de dosificación.

#### Nuevas contraindicaciones

#### Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al medicamento

#### Advertencias y precauciones especiales de empleo

Evítese la administración en zonas extensas, especialmente en lactantes y en niños. Embarazo y lactancia.

#### Efectos en el sistema endocrino

La absorción sistemática de corticosteroide tópicos puede producir la supresión reversible del eje hipotalámico- pituitario adrenal (HPA) con el potencial de insuficiencia glucocorticoide después de la retirada del tratamiento o durante el

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





tratamiento. Las manifestaciones de síndrome de Cushing hiperglucemia y glucosuria también se pueden producir en algunos pacientes por absorción sistemática de corticosteroides tópicos durante el tratamiento. Los pacientes que se aplican un esteroide tópico en un área de gran superficie o áreas bajo oclusión deben ser evaluados periódicamente para pruebas de supresión del eje HPA, debido al potencial de absorción sistémica. Esto puede hacerse usando la prueba de estimulación de la hormona adrenocorticotrófica (ACTH).

Los factores que predisponen a un paciente usando corticosteroides tópicos a supresión del eje HPA incluyen el uso de esteroides de alta potencia, tratamiento de áreas extendidas, uso prolongado, empleo de vendajes oclusivos, alteración de la barrera de la piel, falla hepática y corta edad.

Si se documenta la supresión del eje HPA, se debe intentar retirar gradualmente el fármaco, reducir la frecuencia de aplicación o sustituir por un corticosteroide menos potente. La recuperación de la función del eje HPA es generalmente rápida al suspender los corticosteroides tópicos. Con poca frecuencia, pueden ocurrir signos y síntomas de insuficiencia de glucocorticosteroides, que requieren corticosteroides sistémicos suplementarios.

Los pacientes pediátricos pueden ser más susceptibles a la toxicidad sistémica de dosis equivalentes debido a la mayor superficie de la piel con relación a la masa corporal.

#### Dermatitis alérgica por contacto

Si se desarrolla irritación o sensibilización con el uso de Mometasona Loción 0,1% debe suspenderse su administración e instituirse el tratamiento apropiado.

La dermatitis alérgica de contacto con corticosteroides generalmente se diagnostica observando fallas en la cicatrización en lugar de notar una exacerbación clínica. Tal observación debe ser corroborada con una prueba de parche de diagnóstico apropiada.

La mometasona loción no debe usarse en el tratamiento de la dermatitis del pañal.

#### Infecciones concomitantes de la piel

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



En presencia de una infección dermatológica debe instruirse el uso de un agente antimicótico o antibacteriano apropiado. Si no ocurre respuesta favorable rápidamente el corticosteroide debe suspenderse hasta que la infección se haya contraído o controlado adecuadamente.

#### Alteraciones visuales

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, se debe considerar su remisión al oftalmólogo para evaluar causas posibles. Estas pueden incluir cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CSCR).

Mometasona loción 0,1% no es para uso oftálmico.

Recuerde a su paciente que:

- Siga las instrucciones de empleo de mometasona loción y que esta no debe emplearse para otro desorden diferente del de su indicación.
- Evite el contacto con los ojos.
- Mometasona loción es solo para uso externo.
- No use mometasona loción en la cara, axilas, o en la zona de la pelvis.
- La zona a tratar no se debe cubrir con vendajes oclusivos (a menos que esta sea la indicación dada por el médico).
- Notifique cualquier reacción adversa local al médico.
- No use mometasona loción en pañalitis.
- Suspenda la terapia cuando se logre el control. Si no se observa mejoría en el plazo de 2 semanas, consultar al médico nuevamente.
- No use otros productos que contengan corticosteroides con mometasona loción sin antes consultar con el médico.

#### Advertencias sobre excipientes

Este medicamento puede producir irritación de la piel porque contiene propilenglicol.

#### Nuevas reacciones adversas

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



Las siguientes reacciones adversas locales se han notificado con corticosteroides tópicos, pero puede ocurrir más frecuentemente con el uso de vendajes oclusivos. Estas reacciones son: irritación, sequedad, hipertrichosis, hipopigmentación, dermatitis perioral, dermatitis alérgica de contacto, infección secundaria, atrofia de la piel, estrías y miliaria.

Trastornos oculares: Puede presentarse visión borrosa (rara) y corioretinopatía (frecuencia no conocida).

Nuevas interacciones

No se han conducido estudios de interacción fármaco-fármaco con mometasona loción

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.**

#### **3.1.9.4. TEICOSTON® 400 mg**

Expediente : 20143149  
Radicado : 2018665653  
Fecha : 06/04/2018

Composición: Cada vial contiene 400 mg de Teicoplanina

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:  
Pendiente por conceptuar

Contraindicaciones:  
Pendiente por conceptuar

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Sala Especializada de la Comisión Revisora, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora concepto con respecto a la posología de TEICOPLANINA 400,00000 mg vial, la cual se encuentra armonizada con las agencias de referencia.

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



- Posología que aparecen en el inserto / IPP para el producto en evaluación

## POSOLOGÍA Y MODO DE USO

*Instrucciones para la preparación de la inyección:* Añada lentamente toda solución diluyente de la ampolla en el vial y bájelo lentamente entre las manos hasta que el polvo esté completamente disuelto, tomando el cuidado de evitar la formación de espuma.

Es **IMPORTANTE ASEGURAR QUE TODO EL POLVO ESTÉ DISOLVIDO, AUNQUE ESTÉ CERCA DE LA TAPA.**

La agitación de la solución puede causar la formación de espuma, la cual hace difícil recuperar el volumen deseado. Sin embargo, si todo el polvo está completamente disuelto, la espuma no altera la concentración de la solución. Si la solución es espumosa, el vial debe permanecer en reposo durante unos 15 minutos.

Retire la solución lentamente del vial, tratando de recuperar la mayor parte de la solución colocando la aguja en la parte central de la tapa de goma.

Es importante que la solución esté correctamente preparada y cuidadosamente colocada en la jeringa, pues de lo contrario, puede llevar a la administración de una dosis menor a la dosis total.

La solución final es isotónica y tiene un pH de 7,2 a 7,8.

Las soluciones reconstituidas se pueden inyectar directamente o diluir con los siguientes diluyentes: cloruro de sodio para inyección a 0,9%, Ringer, Ringer Lactato (Solución de Hartmann), dextrosa 5%, glucosa 10%.

Como buena práctica farmacéutica, se recomienda que las soluciones se administren inmediatamente después de la preparación.

*Incompatibilidades:* Las soluciones de teicoplanina y aminoglicosidos son incompatibles cuando se mezclan directamente y no se deben mezclar antes de la inyección.

*Modo de administración:* TEICOSTON® puede administrarse por vía intravenosa (IV) o intramuscular (IM). La administración IV puede realizarse directamente por inyección (3 - 5 minutos) o a través de infusión (30 minutos). La dosis diaria es generalmente única, sin embargo, en infecciones graves, se recomienda una dosis de carga a intervalos de 12 horas para las 3 primeras dosis pudiendo extenderse por hasta 4 días (8 dosis iniciales), dependiendo de la gravedad de la infección. La mayoría de los pacientes con infecciones causadas por microorganismos sensibles al antibiótico presentan respuesta terapéutica dentro

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



de las primeras 48-72 horas. La duración total del tratamiento se determina por el tipo y la gravedad de la infección y la respuesta clínica del paciente. En la endocarditis y la osteomielitis, se recomienda el tratamiento durante 3 semanas o más.

Sólo el método de administración de infusión IV puede ser utilizado en los recién nacidos. La gravedad de la enfermedad y el lugar de la infección deben ser considerados en la determinación de las dosis de teicoplanina.

### **Posologi**

#### **a:**

#### *Adult*

#### *os:*

- Para infecciones por Gram-positivos en general:
  - Dosis de carga: 3 dosis de 400 mg IV cada 12 horas;
  - Dosis de mantenimiento: 400 mg IV o IM una vez al día.
- En casos de septicemia, infecciones osteo-articulares, endocarditis, neumonías graves y otras infecciones graves causadas por organismos Gram-positivos en general:
  - Dosis de ataque: 400 mg cada 12 horas vía IV para las 3 primeras dosis pudiendo extenderse por hasta 4 días (8 dosis iniciales), dependiendo de la gravedad de la infección
  - Dosis de mantenimiento: 400 mg IV o IM una vez al día;

La dosis estándar de 400 mg corresponde a aproximadamente 6 mg / kg. En pacientes con más de 85 kg, se debe utilizar la dosis de 6 mg / kg. Pueden ser necesarias dosis mayores en algunas situaciones clínicas.

En algunas situaciones, tales como en pacientes con quemaduras graves infectadas o endocarditis causada por *Staphylococcus aureus*, puede ser necesaria una dosis de mantenimiento de hasta 12 mg / kg por vía IV.

En el caso de endocarditis causada por *S.aureus*, se obtuvieron resultados satisfactorios cuando la Teicoplanina se administró junto con otros antibióticos. La eficacia de la monoterapia con Teicoplanina para esta indicación aún está siendo investigada.

Cuando las concentraciones séricas de TEICOSTON® se supervisan en infecciones graves, los niveles (inmediatamente antes de la dosis subsiguiente) deben ser equivalentes a 10 veces la CIM (concentración inhibitoria mínima) o al



menos 10 mg / L, pudiendo ser de 15 a 20 mg / L dependiendo de la gravedad de la infección.

**Terapia combinada:** Cuando la infección requiere actividad bactericida máxima, se recomienda la combinación con un agente bactericida apropiado (por ejemplo, en endocarditis estafilocócica) o cuando las infecciones mixtas con patógenos Gram-negativos no pueden ser excluidas (por ejemplo, terapia empírica de fiebre en pacientes neutropénicos).

**Profilaxis de endocarditis por Gram positivos en cirugía dental y en pacientes con enfermedad valvular:** una administración intravenosa de 400 mg (6 mg / kg) en el momento de la inducción anestésica.

**Profilaxis de infecciones por Gram positivos en cirugía ortopédica y vascular:** una dosis IV de 400 mg (o 6 mg / kg si > 85 kg) en el momento de la inducción anestésica.

**Diarrea causada por Clostridium difficile asociada a antibióticos:** Después de la reconstitución del polvo del vial con la solución diluyente, la solución debe ser administrada como solución oral (la solución no tiene gusto). La dosis usual es de 200 mg por vía oral, dos veces al día durante 7 a 14 días

La eficacia y seguridad de la administración de tecoplamina por las vías intratecal / intralombal e intraventricular no se ha estudiado en estudios clínicos controlados. Sin embargo, se ha notificado caso de toxicidad, incluyendo convulsiones, con el uso intraventricular de teicoplanina.

Por lo tanto, por seguridad y para garantizar la eficacia de este medicamento, la administración debe ser sólo por vía intravenosa o intramuscular.

*Poblaciones especiales:*

- **Ancianos:** Igual a la dosis de los adultos (si la función renal está gravemente comprometida, se deben seguir las instrucciones para pacientes con función renal comprometida).
- **Niños mayores de 2 meses de edad hasta 16 años:** Para las infecciones por Gram-positivos en general: la dosis recomendada es de 10 mg / kg por vía intravenosa cada 12 horas para las 3 primeras dosis (dosis de ataque); las dosis diarias subsecuentes deben ser de 6 mg / kg en una sola inyección intravenosa o intramuscular (dosis de mantenimiento).
- **En infecciones graves por microorganismos grampositivos o en niños neutropénicos:** la dosis de ataque recomendada es de 10 mg / kg por vía intravenosa cada 12 horas para las 3 primeras dosis; las dosis diarias subsiguientes de mantenimiento deben ser de 10 mg /

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





kg en una sola inyección intravenosa o intramuscular.

- Recién nacidos menores de dos meses: se recomienda administrar una dosis única de ataque de 16 mg / kg por vía intravenosa el primer día; las dosis diarias de mantenimiento subsecuentes deben ser de 8 mg / kg por vía intravenosa. Se recomienda administrar las dosis por infusión intravenosa durante 30 minutos.
- Pacientes con insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal, la disminución de la dosis no es necesaria hasta el cuarto día de tratamiento, después de este período la dosis debe ajustarse para mantener una concentración sérica de al menos 10 mg / L. A partir del quinto día, se debe seguir el siguiente esquema:

- Insuficiencia renal moderada, con una depuración de creatinina de 40 a 60 mL / min, la dosis de mantenimiento debe disminuir a la mitad (utilizando la dosis habitual de mantenimiento cada dos días o la mitad de esta dosis una vez al día).

- En insuficiencia renal grave, con una depuración de creatinina inferior a 40 mL / min y en pacientes bajo hemodiálisis, la dosis de mantenimiento debe reducirse a un tercio de la habitual (utilizando esta dosis cada tres días o un tercio de la dosis una vez al año, día). La teicoplanina no es dializable.

- Diálisis peritoneal ambulatoria continua para peritonitis: después de una dosis única de ataque de 400 mg IV, se administran 20 mg / L por bolsa en la primera semana, 20 mg / L en bolsas alternadas en la segunda semana, y 20 mg / L en la bolsa que permanece durante

**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:

### Posología y modo de uso

***Instrucciones para la preparación de la inyección:*** Añada lentamente toda solución diluyente de la ampolla en el vial y bájelo lentamente entre las manos hasta que el polvo esté completamente disuelto, tomando el cuidado de evitar la formación de espuma.

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



Es importante asegurar que todo el polvo esté disuelto, aunque esté cerca de la tapa.

La agitación de la solución puede causar la formación de espuma, la cual hace difícil recuperar el volumen deseado. Sin embargo, si todo el polvo está completamente disuelto, la espuma no altera la concentración de la solución. Si la solución es espumosa, el vial debe permanecer en reposo durante unos 15 minutos.

Retire la solución lentamente del vial, tratando de recuperar la mayor parte de la solución colocando la aguja en la parte central de la tapa de goma.

Es importante que la solución esté correctamente preparada y cuidadosamente colocada en la jeringa, pues de lo contrario, puede llevar a la administración de una dosis menor a la dosis total.

La solución final es isotónica y tiene un pH de 7,2 a 7,8.

Las soluciones reconstituidas se pueden inyectar directamente o diluir con los siguientes diluyentes: cloruro de sodio para inyección a 0,9%, Ringer, Ringer Lactato (Solución de Hartmann), dextrosa 5%, glucosa 10%.

Como buena práctica farmacéutica, se recomienda que las soluciones se administren inmediatamente después de la preparación.

**Incompatibilidades:** Las soluciones de teicoplanina y aminoglicosidos son incompatibles cuando se mezclan directamente y no se deben mezclar antes de la inyección.

**Modo de administración:** TEICOSTON® puede administrarse por vía intravenosa (IV) o intramuscular (IM). La administración IV puede realizarse directamente por inyección (3 - 5 minutos) o a través de infusión (30 minutos). La dosis diaria es generalmente única, sin embargo, en infecciones graves, se recomienda una dosis de carga a intervalos de 12 horas para las 3 primeras dosis pudiendo extenderse por hasta 4 días (8 dosis iniciales), dependiendo de la gravedad de la infección. La mayoría de los pacientes con infecciones causadas por microorganismos sensibles al antibiótico presentan respuesta terapéutica dentro de las primeras 48-72 horas. La duración total del tratamiento se determina por el tipo y la gravedad de la infección y la respuesta clínica del paciente. En la endocarditis y la osteomielitis, se recomienda el tratamiento durante 3 semanas o más.

Sólo el método de administración de infusión IV puede ser utilizado en los recién nacidos. La gravedad de la enfermedad y el lugar de la infección deben ser considerados en la determinación de las dosis de teicoplanina.

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



### Posología:

#### Adultos:

- **Para infecciones por Gram-positivos en general:**
  - Dosis de carga: 3 dosis de 400 mg IV cada 12 horas;
  - Dosis de mantenimiento: 400 mg IV o IM una vez al día.
- **En casos de septicemia, infecciones osteo-articulares, endocarditis, neumonías graves y otras infecciones graves causadas por organismos Gram-positivos en general:**
  - Dosis de ataque: 400 mg cada 12 horas vía IV para las 3 primeras dosis pudiendo extenderse por hasta 4 días (8 dosis iniciales), dependiendo de la gravedad de la infección
  - Dosis de mantenimiento: 400 mg IV o IM una vez al día;

La dosis estándar de 400 mg corresponde a aproximadamente 6 mg / kg. En pacientes con más de 85 kg, se debe utilizar la dosis de 6 mg / kg. Pueden ser necesarias dosis mayores en algunas situaciones clínicas.

En algunas situaciones, tales como en pacientes con quemaduras graves infectadas o endocarditis causada por *Staphylococcus aureus*, puede ser necesaria una dosis de mantenimiento de hasta 12 mg / kg por vía IV.

En el caso de endocarditis causada por *S.aureus*, se obtuvieron resultados satisfactorios cuando la Teicoplanina se administró junto con otros antibióticos. La eficacia de la monoterapia con Teicoplanina para esta indicación aún está siendo investigada.

Cuando las concentraciones séricas de TEICOSTON® se supervisan en infecciones graves, los niveles (inmediatamente antes de la dosis subsiguiente) deben ser equivalentes a 10 veces la CIM (concentración inhibitoria mínima) o al menos 10 mg / L, pudiendo ser de 15 a 20 mg / L dependiendo de la gravedad de la infección.

**Terapia combinada:** Cuando la infección requiere actividad bactericida máxima, se recomienda la combinación con un agente bactericida apropiado (por ejemplo, en endocarditis estafilocócica) o cuando las infecciones mixtas con patógenos Gram-negativos no pueden ser excluidas (por ejemplo, terapia empírica de fiebre en pacientes neutropénicos).

**Profilaxis de endocarditis por Gram positivos en cirugía dental y en pacientes con enfermedad valvular:** una administración

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



intravenosa de 400 mg (6 mg / kg) en el momento de la inducción anestésica.

**Profilaxis de infecciones por Gram positivos en cirugía ortopédica y vascular: una dosis IV de 400 mg (o 6 mg / kg si > 85 kg) en el momento de la inducción anestésica.**

**Diarrea causada por Clostridium difficile asociada a antibióticos: Después de la reconstitución del polvo del vial con la solución diluyente, la solución debe ser administrada como solución oral (la solución no tiene gusto). La dosis usual es de 200 mg por vía oral, dos veces al día durante 7 a 14 días**

La eficacia y seguridad de la administración de tecoplamina por las vías intratecal / intralobar e intraventricular no se ha estudiado en estudios clínicos controlados. Sin embargo, se ha notificado caso de toxicidad, incluyendo convulsiones, con el uso intraventricular de teicoplanina.

Por lo tanto, por seguridad y para garantizar la eficacia de este medicamento, la administración debe ser sólo por vía intravenosa o intramuscular.

***Poblaciones especiales:***

- **Ancianos: Igual a la dosis de los adultos (si la función renal está gravemente comprometida, se deben seguir las instrucciones para pacientes con función renal comprometida).**
- **Niños mayores de 2 meses de edad hasta 16 años: Para las infecciones por Gram-positivos en general: la dosis recomendada es de 10 mg / kg por vía intravenosa cada 12 horas para las 3 primeras dosis (dosis de ataque); las dosis diarias subsecuentes deben ser de 6 mg / kg en una sola inyección intravenosa o intramuscular (dosis de mantenimiento).**
- **En infecciones graves por microorganismos grampositivos o en niños neutropénicos: la dosis de ataque recomendada es de 10 mg / kg por vía intravenosa cada 12 horas para las 3 primeras dosis; las dosis diarias subsiguientes de mantenimiento deben ser de 10 mg / kg en una sola inyección intravenosa o intramuscular.**
- **Recién nacidos menores de dos meses: se recomienda administrar una dosis única de ataque de 16 mg / kg por vía intravenosa el primer día; las dosis diarias de mantenimiento subsecuentes deben ser de 8 mg / kg por vía intravenosa. Se recomienda administrar las dosis por infusión intravenosa**

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



durante 30 minutos.

- **Pacientes con insuficiencia renal:** En pacientes con insuficiencia renal, la disminución de la dosis no es necesaria hasta el cuarto día de tratamiento, después de este período la dosis debe ajustarse para mantener una concentración sérica de al menos 10 mg / L. A partir del quinto día, se debe seguir el siguiente esquema:

- **Insuficiencia renal moderada, con una depuración de creatinina de 40 a 60 mL / min,** la dosis de mantenimiento debe disminuir a la mitad (utilizando la dosis habitual de mantenimiento cada dos días o la mitad de esta dosis una vez al día).

- **En insuficiencia renal grave, con una depuración de creatinina inferior a 40 mL / min y en pacientes bajo hemodiálisis,** la dosis de mantenimiento debe reducirse a un tercio de la habitual (utilizando esta dosis cada tres días o un tercio de la dosis una vez al año, día). La teicoplanina no es dializable.

- **Diálisis peritoneal ambulatoria continua para peritonitis:** después de una dosis única de ataque de 400 mg IV, se administran 20 mg / L por bolsa en la primera semana, 20 mg / L en bolsas alternadas en la segunda semana, y 20 mg / L en la bolsa que permanece durante

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe corregir la palabra disuelto y en su lugar colocar disuelto.

### 3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICION, AUDIENCIAS Y VARIOS

#### 3.3.1. XARELTO® 10 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 19998726  
Radicado : 20181132299 / 20181254462  
Fecha : 11/12/2018  
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

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



Cada comprimido contiene 10mg de Rivaroxabán Micronizado

Solicitud: El Grupo de Apoyo de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora establecer si para el producto de la referencia es pertinente complementar el concepto del Acta No. 26 del 2018 SEM numeral 3.1.9.2 en el sentido de:

- Incluir la información asociada a TEV en dosificación y precauciones y advertencias, de acuerdo a la información solicitada en el radicado No. 20181132299
- Excluir de la información asociada a ACV en FA
- Aprobación adicional del Inserto e Información para prescribir versión 12

Inclusión de la siguiente información en dosificación:

PREVENCIÓN DEL TEV: posología y método de administración

Prevención del TEV: Método de administración  
Vía oral

Prevención del TEV: Dosis habitual recomendada  
La dosis recomendada para la prevención de TEV en cirugía ortopédica mayor es un comprimido de 10 mg una vez al día.

Prevención de TEV: Duración del tratamiento  
Después de la cirugía mayor de cadera, los pacientes deben recibir tratamiento durante 5 semanas.  
Después de la cirugía mayor de rodilla, los pacientes deben recibir tratamiento durante 2 semanas.

Prevención de TEV: Forma y frecuencia de administración  
Un comprimido de 10 mg de Xarelto se debe tomar una vez al día.  
Los comprimidos de 10 mg de Xarelto pueden tomarse con o sin alimentos.  
La dosis inicial deberá administrarse de 6-10 horas después del final de la intervención quirúrgica, siempre que se haya restablecido la hemostasia.

Prevención de TEV: Dosis olvidadas  
Si una dosis se omite, el paciente debe tomar la dosis de 10 mg de Xarelto inmediatamente y continuar al día siguiente con la toma una vez al día, como antes.

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





Inclusión de la siguiente información en contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Prevención del TEV: Cirugía de fractura de cadera

Xarelto no se ha estudiado en ensayos clínicos de intervención en pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera. Hay datos clínicos limitados de un estudio de no intervención en pacientes sometidos a cirugía de los miembros inferiores relacionada con una fractura, como cirugía por fractura de cadera.

Exclusión de la siguiente información en dosificación:

Prevención de ACV en FA: Método de administración  
Vía oral

Prevención de ACV en FA: Dosis habitual recomendada

La dosis recomendada es de 20 mg una vez al día.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina [CrC]): <50-30 mL/min) la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día.

Prevención de ACV en FA: Método y frecuencia de administración

Un comprimido de 20 mg de Xarelto se debe tomar una vez al día. En pacientes con insuficiencia renal moderada (CrC: <50-30 mL/min) un comprimido de 15 mg de Xarelto se debe tomar una vez al día.

Los comprimidos de Xarelto de 15 mg y 20 mg deben tomarse con alimentos.

Prevención de ACV en FA: Dosis olvidadas

Si se ha olvidado una dosis, el paciente debe tomar Xarelto inmediatamente y continuar con la toma una vez al día, como se recomienda para el día siguiente.

No se debe tomar una dosis doble el mismo día para compensar una dosis olvidada.

Prevención de ACV en FA: Dosis diaria máxima La dosis máxima diaria recomendada es de 20 mg

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.**

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



### 3.3.2. CIPROTERONA ACETATO

Solicitud: El grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar respecto a la siguiente información:

La Ciproterona Acetato se encuentra incluida en el listado de medicamentos para los cuales es exigible la presentación de estudios de Bioequivalencia (BE) con sus respectivos productos de referencia, conforme a la Resolución 1124 de 2016, indicándose como producto comparador de referencia el producto Androcur® de Bayer.

El producto Androcur® tabletas de Bayer, contiene como único Ingrediente Farmacéutico Activo IFA, Ciproterona en las siguientes concentraciones: Androcur® 50mg indicado como coadyuvante en el tratamiento de carcinoma de próstata, hipersexualidad masculina y el Androcur® de 100mg aprobado con la indicación de tratamiento paliativo del carcinoma de próstata, puede ser indicado solo o en conjugación con cirugía. Hipersexualidad masculina.

Conforme a lo anterior se solicita cordialmente aclaración acerca de si los productos que contienen asociación de Ciproterona Acetato + Etinil Estradiol a los cuales se les han aprobado indicaciones muy diferentes a los productos referidos como comparadores y a concentraciones mucho menores, requieren presentar los estudios de Bioequivalencia (BE) y en caso afirmativo, indicar la forma como sería realizado el estudio.

#### Antecedentes

1. Ciproterona Acetato Micronizado 2mg / Etinilestradiol Micronizado 0.03mg:

Acta 29 del 2012 numeral 3.1.6.13.

Indicación: Tratamiento del acné tipo conglobata refractario a otros tipos de tratamientos, androgénesis severa previamente diagnosticada en la mujer. Síndrome de ovario poliquístico.

2. Ciproterona Acetato Micronizado 2mg / Etinilestradiol Micronizado 0.035mg:

Acta 04 de 2017 numeral 3.1.14

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



Indicación: para el tratamiento del acné moderado a severo relacionado a la sensibilidad a andrógenos (con o sin seborrea) y/o el hirsutismo en mujeres en edad reproductiva que son refractarias a otros tratamientos o cuando otros tratamientos no se consideran apropiados. Esto incluye a pacientes con síndrome de ovario poliquístico los cuales requieren tratamiento para estos síntomas.

Para el tratamiento del acné, se debe utilizar este producto cuando la terapia tópica o los tratamientos con antibióticos sistémicos se consideran como no apropiados o no ha habido respuesta terapéutica.

Debido a que el producto es una terapia hormonal estrógeno progesterónica, no se debe utilizar en combinación con anticonceptivos hormonales.

### 3. Ciproterona Acetato Micronizado 2mg / Etinilestradiol Micronizado 0.020mg:

Acta 29 del 2012 numeral 3.1.6.13.

Indicación: Tratamiento del acné tipo conglobata refractario a otros tipos de tratamientos, androgénesis severa previamente diagnosticada en la mujer. Síndrome de ovario poliquístico.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

**3.3.4. SCAFLAM® 50 mg / mL  
SCAFLAM® 100 mg / mL  
AINEX® TABLETAS 100 mg  
NIMESULIDA 50 mg / mL**

Expediente : 20071272  
19902262  
35240

20087192  
Radicado : 20191052050  
Fecha : 21/03/2019  
Interesado : Eurofarma

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la información que fue sometida como parte de la respuesta al

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



llamado a revisión de oficio emitido por su despacho para los productos que contienen Nimesulida, de acuerdo con lo requerido en el Acta No. 02 de 2017, segunda parte, numeral 3.2.9, como compromiso de la reunión sostenida con el Grupo de Farmacovigilancia para su correspondiente evaluación.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto el interesado allegó los alcances mediante radicados 20191108577 de 08/06/2019, 20191108572 de 08/06/2019, 20191108579 de 08/06/2019 20191108580 de 08/06/2019.

Así mismo, la Sala se encuentra en revisión del balance beneficio riesgo.

### 3.3.5. TERMINDOL SUSPENSIÓN 1%

Expediente : 20139014

Radicado : 2017189827

Composición: Nimesulida 1,00000 g

El Grupo de Registros de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora evaluar la información de seguridad allegada en folios 10 al 34 del radicado de la respuesta al Auto No. 20181255608 del 12/12/2018, con ocasión a la alerta de farmacovigilancia generada para la Nimesulida, y que se emita concepto final que permita conceder o no el registro sanitario nuevo solicitado.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto la Sala se encuentra en revisión del balance beneficio riesgo, teniendo en cuenta la nueva información allegada mediante alcances para el principio activo por algunos titulares.



### 3.3.6. MESULID® SUSPENSION

Expediente : 20010608

Radicado : 20181000201 / 20191036973

Composición:

Cada 100mL de suspensión contiene 1000mg de Nimesulida

Forma farmacéutica: Suspensión Oral

El Grupo de Registros de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto de la información médica científica y los argumentos de la respuesta al llamado a revisión de oficio.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto la Sala se encuentra en revisión del balance beneficio riesgo, teniendo en cuenta la nueva información allegada mediante alcances para el principio activo por algunos titulares.

### 3.3.7. MESULID 100 MG GRANULADO

Expediente : 20031561

Radicado : 20181000202 / 20191036971

Composición:

Cada sobre por 2g contiene 100mg de Nimesulida

Forma farmacéutica: Granulos

El Grupo de Registros de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto de la información médica científica y los argumentos de la respuesta al llamado a revisión de oficio.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto la Sala se encuentra en revisión del balance beneficio riesgo, teniendo

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



en cuenta la nueva información allegada mediante alcances para el principio activo por algunos titulares.

### 3.4 ACLARACIONES

#### 3.4.1. AGUA ESTÉRIL

Radicado : 20191091592

Fecha : 16/05/2019

Solicitud: El Grupo de Apoyo a la Sala Especializada de Medicamentos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, emita concepto respecto a la unificación de agua estéril.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

#### 3.4.2. CLORHIDRATO DE TRAMADOL + PARACETAMOL

Radicado : 20191044505

Fecha : 12/03/2019

Interesado : Grunenthal - Hamid Mondol

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto del Acta No. 26 de 2018, numeral 3.1.13.8 respecto a:

- Acoger la aprobación emitida en el año 2016 (Acta No. 08 de 2016, numeral 3.11.5) por su despacho para la información de seguridad en contraindicaciones y advertencias.

*“CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la información previamente aprobada para los productos de la referencia y debidamente justificada mediante radicado 15123061 se ajusta a lo solicitado al concepto emitido en la primera parte del Acta No. 01 de 2015 numeral 3.14.40 para el principio activo tramadol, por lo tanto recomienda dar por terminado el llamado a Revisión de Oficio para los productos de la referencia.”*

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





- Acoger la aprobación emitida en el año 2018 por el grupo de farmacovigilancia, para las advertencias indicadas en el numeral anterior

*“Teniendo en cuenta la alerta emitida por la Food and Drug Administration (FDA) sobre el riesgo del uso concomitante de opioides con otros medicamentos como las benzodiacepinas, los antidepresivos y analgésicos indicados en el manejo de la migraña y el comunicado 3000-1070-18 proveniente del Grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos para garantizar la información de seguridad de los analgésicos opioides clasificados según el código ATC de la OMS, se solicita llamarlos a revisión de oficio con el fin de ajustar la información farmacológica en las Advertencias, así:*

- o *Los opioides pueden interactuar con medicamentos serotoninérgicos como antidepresivos y analgésicos indicados en el manejo de la migraña, causando una grave reacción del sistema nervioso central conocida como síndrome serotoninérgico*
  - o *El uso de opioides pueden causar insuficiencia suprarrenal*
  - o *El uso crónico de opioides puede producir disminución de la libido, impotencia o infertilidad”*
- En caso de cambio de postura, acogerse a lo señalado en la Resolución 2007025594 de 2007, Artículo 41, que indica:

*“ARTICULO 41. CAMBIO DE POSTURA. Cuando la Sala, producto de las solicitudes efectuadas por los interesados o de oficio, modifique su postura técnica con respecto a un asunto en particular, deberá motivar al detalle las razones en que sustente dicho cambio”*

- Respetuosamente solicitamos sean evaluados los soportes clínicos y preclínicos allegados mediante este radicado, que soportan la posición de nuestra compañía.
- Teniendo en cuenta el conocimiento científico y los soportes incluidos y justificados en la documentación adjunta, solicitamos eliminar la limitación de dolor agudo en la indicación del producto
- Acorde con el conocimiento científico (reflejado en la información para prescribir y el documento relacionado en el numeral anterior), amablemente solicitamos que en la unificación de las contraindicaciones del principio activo Tramadol, sea eliminado:
  - o Hipersensibilidad a otros medicamentos opioides
  - o Lactancia
  - o Insuficiencia hepática renal
  - o Asma bronquial / hipercapnia
  - o Menores de 18 años

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



- Lo anterior, teniendo en cuenta los soportes presentados que sustentan la no inclusión de esta información en las contraindicaciones del producto
- Con respecto a las advertencias y precauciones especiales de uso, solitamos amablemente la eliminación o cambio en la redacción (especificado en el documento adjunto) de los siguientes temas:
    - Uso en pacientes con riesgo de depresión respiratoria
    - Interacción con los depresores del SNC y los síntomas de la depresión respiratoria en contexto con una sobredosis
    - Uso concomitante de agonistas-antagonistas opioides (como nalbufina, buprenorfina, pentazocina)
    - Ocurrencia de convulsiones
    - Metabolismo a través del CYP2D6
    - Interacción con drogas serotoninérgicas
    - Administración en pacientes con dependencia opioides, traumatismo craneoencefálico, shock, disminución del nivel de conciencia de origen desconocido, centro respiratorio o trastorno de la función respiratoria o con presión intracraneal elevada

Lo anterior teniendo en cuenta la evidencia presentada en los documentos soportes, los cuales no sustentan la inclusión de esta información en la sección de advertencias y algunas de ellas se encuentran incluidas en otras secciones de la información para prescribir, como se detalla en el documento que justifica la posición de Grünenthal a la solicitud requerida

- Se solicita tener en cuenta los soportes presentados en relación a la no inclusión de la forma de dosificación indicada
- En relación a las reacciones adversas adicionales (sofocos, reacciones serias de la piel, hipoglicemia), requerimos amablemente eliminarlas, dado que no existe evidencia suficiente que soporte la relación causal entre tramadol o paracetamol y las mismas
- Aceptar la información soporte presentada y los conceptos previos, emitiendo concepto de aprobación de la información de seguridad sustentada y que se encuentra actualizada el producto Zaldiar® con principio activo Tramadol + Paracetamol

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



**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

### 3.4.3. TAMOXIFENO

Radicado : 20191052353  
Fecha : 21/03/2019  
Interesado : Laboratorios Blaskov LTDA

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos en Acta No. 09 de 2018, numeral 3.3.1, en el sentido de ajustar el concepto emanado a : “El Tamoxifeno No es un Antineoplasico y No es un Citostatico”, así como el correspondiente ajuste de clasificación que garantice la adecuada ubicación en la clasificación o nota aclaratoria que garantice que los medicamentos del Technical Report Series (TRS 1006), sección 8.3 no requieren áreas especiales de fabricación y que corresponden a “otros medicamentos empleados en el tratamiento del cancer” sin que correspondan a Antineoplásicos.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

### 3.4.4 CAMPTOSAR® 100MG/ 5ML SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 207609  
Radicado : 20181214500  
Fecha : 18/10/2018

Composición: Cada mL de solución inyectable contiene 20mg de Irinotecán Clorhidrato Trihidrato

Solicitud: El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora concepto con respecto a las indicaciones y posología para el producto de la referencia, la cual consideramos deban ajustarse únicamente a lo relacionado con cáncer de colon.

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



**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que las indicaciones y posología son las siguientes:

**Indicaciones:** Tratamiento de segunda línea en cáncer de colon o recto en pacientes cuya enfermedad haya reiniciado o progresado luego de quimioterapia previa, basada en 5-fluouracilo. Por lo tanto la población para la cual se indica Irinotecán es aquella que no responde al tratamiento previo con 5 fluouracilo.

**Posología:**

En monoterapia para pacientes previamente tratados la dosis recomendada es 350 mg/m<sup>2</sup> administrado como infusión intravenosa una vez cada tres semanas

En terapia de combinación con (Irinotecán + 5FU/FA). La dosis recomendada es de 180 mg/ m<sup>2</sup> administrada como infusión intravenosa una vez cada dos semanas

**3.4.5. VASTAREL® LP 40 mg, cápsula dura de liberación prolongada.  
VASTAREL® LP 80 mg, cápsula dura de liberación prolongada.**

Expediente : 20124610

Radicado : 2017035264 / 2018190036 / 20181136486 / 20191087084

Fecha : 10/05/2019

Interesado : Laboratorios Servier de Colombia S.A.S.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 31 de 2018, numeral 3.1.5.1, respecto a los siguientes puntos:

- Dado que el concepto indica que **“por lo tanto es preciso demostrar la eficacia a través de un estudio clínico”** manifestamos que no tenemos claro qué tipos de estudios clínicos deben presentarse para la autorización de concentraciones.
- Así mismo, solicitamos aclaración del concepto para la concentración de 40 mg, para la cual se indica “no se allegó documentación que soporte la

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



solicitud". Aprovechamos la oportunidad para aclarar que se trata de la misma molécula. De igual manera, tal y como se indicó en los materiales y documentación presentada para este expediente, la formulación es **homotética**. Por tal razón nos permitimos solicitar que se nos indique y aclare a qué documentación se refiere este concepto.

La razón y objetivo de obtener autorización para las presentes concentraciones, está basada en necesidades posológicas del producto y tiene como objetivo permitir dosis presentadas con mayor facilidad para los usuarios, dependiendo de sus necesidades y condiciones específicas.

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.**

### 3.4.6. TRAMADOL

Radicado : 20191084002  
Fecha : 07/05/2019  
Interesado : Grünenthal Colombiana S.A

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 26 de 2018, numeral 3.4.1, respecto a que propone que las contraindicaciones, precauciones y advertencias queden de la siguiente manera:

#### 1. Tramadol en diferentes formas farmacéuticas

**Productos Grünenthal:** Tramal inyectable® 50mg, Tramal inyectable® 100mg, Tramal® gotas, Tramal® inyectable, Tramal® Long 50mg, Tramal® Long 100mg, Adolonta® 100mg, Adolonta® 150mg, Adolonta® 200mg

### PROPUESTA DE CONTRAINDICACIONES

Tramal® está contraindicado:

- en la hipersensibilidad a la sustancia activa o cualquiera de sus excipientes enumerados en la sección 6. 1,
- en la intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros medicamentos psicotrópicos,
- en pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la MAO o que los han recibido en el transcurso de las últimas dos semanas (consulte la sección 4.5.),

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



- en pacientes con epilepsia que no esté controlada adecuadamente con tratamiento,
- para el uso como tratamiento del retiro de narcóticos.

## PROPUESTA DE PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

**El uso terapéutico concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos, tales como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), inhibidores de la MAO (consulte la sección 4.3), los antidepresivos tricíclicos, triptanos (agonista de los receptores serotoninérgicos usado como analgésico para la migraña) y mirtazapina pueden causar toxicidad por serotonina. El síndrome serotoninérgico es probable cuando se observa una de las siguientes condiciones:**

- **Clonus espontáneo**
- **Clonus inducible u ocular acompañado por agitación o diaforesis,**
- **Temblor e hiperreflexia**
- **Hipertonía y temperatura corporal >38°C y clonus inducible u ocular.**

**La retirada de los medicamentos serotoninérgicos produce habitualmente una rápida mejora. El tratamiento dependerá de la naturaleza y gravedad de los síntomas.**

**El uso de opioides puede causar insuficiencia suprarrenal**

**El uso crónico de opioides puede producir disminución de la libido, impotencia o infertilidad**

Tramadol puede administrarse únicamente bajo precauciones especiales, a pacientes dependientes de los opioides, con traumatismo craneal, shock, perturbación del conocimiento de origen desconocido, trastornos en el centro respiratorio o de la función respiratoria o con hipertensión intracraneal.

En pacientes susceptibles a opiáceos, tramadol sólo debe ser administrado con precaución.

Se han comunicado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosificación recomendados. Este riesgo puede aumentar si se excede el límite superior de la dosis diaria recomendada (400 mg). Adicionalmente, tramadol puede incrementar el riesgo de que el paciente presente crisis epilépticas si está recibiendo

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





otro medicamento que reduzca el umbral convulsivo (consulte la sección 4.5). Los pacientes epilépticos o aquellos susceptibles a las convulsiones sólo deben ser tratados con tramadol si los beneficios superan los riesgos.

Tramadol tiene potencial de dependencia. Un tratamiento a largo plazo puede inducir tolerancia, así como dependencia psíquica y física. En los pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de sustancias, tramadol sólo debería ser administrado durante períodos cortos y bajo estricto control médico.

Tramadol no es un sustituto apropiado en los pacientes dependientes de los opioides. A pesar de que es un agonista opioide, tramadol no suprime el síndrome de abstinencia de la morfina.

### **Tramal® tabletas de liberación prolongada de 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg**

Las tabletas de liberación prolongada TRAMAL® contienen lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### **Tramal® gotas, gotas orales en solución de 100 mg/ml**

Las gotas orales TRAMAL® contienen sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarosa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

## **2. Tramadol en combinación con diclofenaco**

**Productos Grünenthal:** Adorlan® tabletas, Adorlan® forte

### **PROPUESTA DE CONTRAINDICACIONES**

- en hipersensibilidad al tramadol, diclofenaco o cualquiera de los excipientes (véase la sección 6.1).
- en intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros medicamentos psicotrópicos.
- en pacientes que toman inhibidores de la MAO o que los tomaron en los últimos 14 días (véase la sección 4.5).
- en pacientes con epilepsia que no está bien controlada con el tratamiento.
- en pacientes con antecedente de broncoespasmo, asma, rinitis o urticaria después de la administración de ácido acetilsalicílico u otro NSAID.

Acta No. 19 de 2019 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 (véase la sección 4.4).
- durante el último trimestre de embarazo (véase la sección 4.6).
- cirugía de derivación arterial coronaria (bypass)

## PROPUESTA DE PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

### Advertencias

- **El uso terapéutico concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos, tales como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), inhibidores de la MAO (consulte la sección 4.3), los antidepresivos tricíclicos, triptanos (agonista de los receptores serotoninérgicos usado como analgésico para la migraña) y mirtazapina pueden causar toxicidad por serotonina. El síndrome serotoninérgico es probable cuando se observa una de las siguientes condiciones:**
  - **Clonus espontáneo**
  - **Clonus inducible u ocular acompañado por agitación o diaforesis**
  - **Temblor e hiperreflexia**
  - **Hipertonía y temperatura corporal >38°C y clonus inducible u ocular.**
  -

**La suspensión de los fármacos serotoninérgicos casi siempre produce una mejoría rápida. El tratamiento depende del tipo y gravedad de los síntomas.**

- **El uso de opioides pueden causar insuficiencia suprarrenal**
- **El uso crónico de opioides puede producir disminución de la libido, impotencia o infertilidad**
- Hay reportes de convulsiones en pacientes que reciben tramadol en los niveles de dosis recomendados. El riesgo se eleva cuando las dosis de clorhidrato de tramadol rebasan la dosis límite diaria recomendada. Además, el tramadol eleva el riesgo de convulsiones en pacientes que toman otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo (véase la sección 4.5). Los pacientes con epilepsia o

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



- susceptibles a convulsiones sólo deben recibir Adorlan® si la situación es imperiosa.
- El tramadol tiene potencial de dependencia. Con el uso prolongado puede desarrollarse tolerancia y dependencia psíquica y física. En pacientes con tendencia al abuso o dependencia de drogas, el tratamiento con Adorlan® sólo debe hacerse por periodos cortos bajo supervisión médica estricta.
  - Adorlan® no es adecuado como sustituto en pacientes dependientes de opioides. Aunque es un agonista opioide, el tramadol no puede suprimir los síntomas de abstinencia de la morfina.
  - Debe evitarse el uso concomitante de Adorlan® con NSAID, incluidos inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2.
  - Hay reportes de hemorragia, úlcera o perforación gastrointestinales, en algunos casos con resultado letal, con todos los NSAID, incluido el diclofenaco. Ocurrieron en cualquier momento durante el tratamiento, con o sin signos de advertencia o antecedente de eventos gastrointestinales graves.
  - El riesgo de hemorragia, ulceración o perforación gastrointestinal es más alto con las dosis ascendentes de Adorlan® en pacientes con antecedente de úlceras, sobre todo con complicaciones de hemorragia o perforación (véase la sección 4.3) y en pacientes ancianos. Estos pacientes deben iniciar con la dosis más baja disponible. En estas personas y las que requieren tratamiento concomitante con dosis bajas de ácido acetilsalicílico (ASA) u otros medicamentos que aumentan el riesgo gastrointestinal (véase la sección 4.5), debe considerarse el tratamiento combinado con fármacos protectores (p. ej., misoprostol o inhibidores de la bomba de protones) (véase más adelante y la sección 4.5).
  - Los pacientes con antecedente de toxicidad gastrointestinal, en particular en la vejez, deben informar cualquier síntoma abdominal inusual (en particular hemorragia gastrointestinal), sobre todo al inicio del tratamiento. Debe tenerse cuidado en pacientes que también reciben medicamentos que elevan el riesgo de úlceras o hemorragia; p. ej., corticoesteroides orales, anticoagulantes como warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores de la agregación plaquetaria, como ASA (véase la sección 4.5).
  - Si se producen hemorragia o úlceras gastrointestinales durante el uso con Adorlan®, el tratamiento debe terminarse.
  - Se requieren vigilancia y asesoría adecuadas para los pacientes con antecedente de hipertensión y/o insuficiencia cardiaca 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,

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



- se relaciona con un aumento ligero en el riesgo de eventos tromboticos arteriales (p. ej., infarto miocárdico o accidente vascular cerebral).
- Existen reportes raros de reacciones dermatológicas graves durante el tratamiento con NSAID, en algunos casos con resultado letal, incluida la dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis tóxica epidérmica (síndrome de Lyell) (véase la sección 4.8). El riesgo de tales reacciones parece mayor al inicio del tratamiento, ya que la mayoría de estas reacciones ocurrió en el primer mes de tratamiento. Ante los primeros signos de exantema, lesiones mucosas u otros signos de una reacción de hipersensibilidad, Adorlan® debe suspenderse.
  - Como con otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos, puede haber reacciones alérgicas, incluso reacciones anafilácticas/anafilactoides, sin exposición previa al fármaco. Ante los primeros signos de una reacción de hipersensibilidad después de administrar Adorlan®, el tratamiento debe terminarse. Médicos expertos deben tomar las medidas apropiadas.
  - El diclofenaco puede inhibir de manera transitoria la agregación plaquetaria. Por lo tanto, los pacientes con trastornos de la coagulación deben vigilarse con cuidado.
  - Como otros NSAID, el diclofenaco puede ocultar los síntomas de una infección por sus propiedades farmacodinámicas. Si durante el uso de Adorlan® recurren o se agravan signos de una infección, debe solicitarse al paciente que consulte a un médico de inmediato, el cual debe decidir si está indicado algún tratamiento antiinfeccioso/antibiótico.
  - La administración prolongada de analgésicos puede ocasionar cefalea, que no debe tratarse con un incremento en la dosis del medicamento.
  - En general, la ingestión habitual de analgésicos, sobre todo la combinación de varias sustancias analgésicas, puede causar daño renal permanente con riesgo de insuficiencia renal (nefropatía por analgésicos).
  - El uso concomitante de Adorlan® y alcohol puede intensificar los efectos colaterales de la sustancia, sobre todo los que afectan el tubo digestivo y el sistema nervioso central.

## Precauciones

Para prevenir la sobredosis, no administrar al mismo tiempo medicamentos que contengan diclofenaco o tramadol. En adultos y personas jóvenes mayores de 16 años de edad, la dosis total de diclofenaco no debe rebasar los 200 mg/día, lo que con la combinación en dosis fija resulta en una dosis diaria máxima de tramadol de 200 mg/día.

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



- Adorlan® puede usarse sólo con mucha cautela en pacientes dependientes de opioides, con lesión cefálica, shock, con nivel de consciencia disminuido por causa desconocida, con trastornos del centro o la función respiratorios, aumento de presión intracraneal.
- En pacientes sensibles a los opiáceos, Adorlan® debe usarse sólo con cautela.
- Los efectos colaterales pueden reducirse con la administración de la dosis más baja durante el periodo más corto necesario para controlar los síntomas (véase la sección 4.2 y los riesgos gastrointestinales y cardiovasculares más adelante).
- En pacientes ancianos, la incidencia de eventos adversos durante el tratamiento con NSAID (como el diclofenaco sódico de Adorlan®) es más alta, en particular la hemorragia y perforación gastrointestinales, en algunos casos con resultado letal (véase la sección 4.2).
- En pacientes con antecedente de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn) los NSAID sólo deben usarse con cuidado, ya que las condiciones del paciente pueden deteriorarse (véase la sección 4.8).
- Los pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia 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 (véase la sección 4.3). Si las pruebas de función hepática anormales persisten o se agravan, si aparecen signos clínicos o síntomas consistentes con enfermedad hepática, o si ocurren otras manifestaciones (eosinofilia, exantema), Adorlan® debe suspenderse. La hepatitis puede ocurrir sin síntomas prodrómicos.
- Adorlan® sólo debe usarse después de la consideración cuidadosa del índice beneficio/riesgo en pacientes con:
  - 
  - o trastornos congénitos en el metabolismo de la porfirina (p. ej., porfiria intermitente aguda);
  - o lupus eritematoso sistémico (SLE) y enfermedad mixta del tejido conectivo (véase la sección 4.8).
- Es necesaria una supervisión médica muy cuidadosa en caso de disfunción renal;
- trastornos de la función hepática;
- justo después de una cirugía mayor;

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





- pacientes con fiebre del heno, pólipos nasales o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ya que tienen mayor riesgo de reacciones alérgicas. Éstas pueden presentarse en forma de ataques de asma ("asma por analgésico"), edema angioneurótico o urticaria;
- También es necesario poner cuidado especial con pacientes alérgicos a otras sustancias, ya que tienen un riesgo elevado de reacciones alérgicas con la administración de Adorlan®.
- Durante la administración prolongada de Adorlan® deben verificarse la función renal y la biometría hemática a intervalos regulares.

Se aclara que la información solicitada, corresponde exactamente a los textos autorizados previamente en el llamado a revisión de oficio del año 2015 y mediante los cuales se descartó medida sanitaria para los productos con principio activo Tramadol de nuestra compañía.

Adicionalmente, el texto requerido en el llamado a revisión de oficio del año 2018, para el cual el texto fue aprobado mediante oficio del grupo de farmacovigilancia, se incluyó subrayado en el texto para una mejor referencia.

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.**

### 3.4.7. NIMESULIDA

Radicado : 20191069864 / 20191069883  
Fecha : 12/04/2019  
Interesado : Momenta Farmacéutica / Eurofarma

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora:

- Dar claridad acerca del concepto emitido en Acta No. 02 de 2019, numeral 3.7.6, referente al retiro del principio activo Nimesulida de la Norma Farmacológica y el alcance que tiene frente al llamado a revisión de oficio decretado en Acta de la Comisión Revisora No. 02 de 2017, numeral 3.2.9

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





- Determinar que los procesos de llamado a revisión de oficio no son suspendidos por la decisión tomada en Acta 02 de 2019, numeral 3.7.6 que los mismos deberán continuar hasta que la Administración Sanitaria Invima haya estudiado las respuestas dadas por el titular Momenta Farmacéutica para cada uno de los registros sanitario y como autoridad emita una decisión la cual deberá ser notificada en debida forma
- Determinar que mientras se surten los procesos de llamado a revisión de oficio y sea emitida una decisión por parte de la autoridad sanitaria Invima y notificada en debida forma al interesado, los medicamentos que contienen nimesulida no sean retirados del mercado
- Que la autoridad sanitaria Invima estudie y analice la documentación que se aportó en cada una de las respuestas ha llamado a revisión de oficio, que pretenden demostrar la seguridad y utilidad del producto y que de su valoración sea expedida una decisión en la que conste dicha valoración para que como decisión que se tome, “cumpla” con la obligación de ser “motivada”.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto la Sala se encuentra en revisión del balance beneficio riesgo, teniendo en cuenta la nueva información allegada mediante alcances para el principio activo por algunos titulares.

### 3.4.8. LEVOTIROXINA SÓDICA 100 µG TABLETAS

Expediente : 19974623  
Radicado : 20181072080 / 20191028697  
Fecha : 18/02/2019  
Interesado : Procaps S.A.  
Fabricante : Procaps S.A.

Composición: Cada tableta contiene 100 mcg de Levotiroxina Sódica

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos contemplar la posibilidad de que el estudio de Protocolo de Bioequivalencia para el producto

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



La salud  
es de todos

Minsalud

Levotiroxina sódica 100 µg tabletas, aun siendo una molécula de índice estrecho terapéutico se evalúe con rangos de aceptación de 80.0-125.0%

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

Siendo las 16:00 del día 12 de Julio de 2019, se da por terminada la sesión extraordinaria.

---

**JORGE OLARTE CARO**  
Miembro SEM

---

**JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ**  
Miembro SEM

---

**MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO**  
Miembro SEM

---

**MARIO FRANCISCO GUERRERO**  
Miembro SEM

---

**JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ**  
Miembro SEM

---

**GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ**  
Secretaria SEM

---

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

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

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

