



La salud  
es de todos

Minsalud

**COMISIÓN REVISORA**  
**SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS**  
**ACTA No. 04**  
**SESIÓN ORDINARIA**  
**24 y 25 DE ENERO DE 2019**

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

**DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA**

**1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM**

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

Jorge Eliecer Olarte Caro  
Jesualdo Fuentes González  
Manuel José Martínez Orozco

Acta No. 04 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

Mario Francisco Guerrero Pabón  
Jose Gilberto Orozco Díaz  
Francisco Javier Sierra Esteban

Secretaria de la Sala Especializada de Medicamentos

Gicel Karina López González

## 2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Acta No. 36 de 2018 SEM  
Acta No. 37 de 2018 SEM  
Acta No. 38 de 2018 SEM

## 3. TEMAS A TRATAR

### 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

#### 3.1.3 PRODUCTO NUEVO

##### 3.1.3.1. DUTAZ

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

Composición: Cada cápsula blanda contiene 0.5mg de Dutasteride

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

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

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza el trámite de la referencia por cuanto se encuentra a la espera de la respuesta al concepto del Acta No. 14 de 2018 SEM, numeral 3.3.1., teniendo en

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cuenta que para este grupo terapéutico se está realizando un análisis del balance riesgo beneficio en la indicación alopecia androgénica como se menciona en el Acta.

### 3.1.4. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA ASOCIACIÓN

#### 3.1.4.1 TIBOLONA 2.5 MG + VITAMINA D3 (COLECALCIFEROL) 1000 UI. TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 20153938  
Radicado : 20181230411  
Fecha : 08/11/2018  
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 2.5mg de Tibolona + 1000UI de Vitamina D3 (Colecalciferol)

Forma farmacéutica:

Tableta Recubierta

Indicaciones:

- Tratamiento de los síntomas presentes en la menopausia.
- Prevención de la pérdida posmenopáusica de la densidad mineral ósea

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.
- Hipercalcemia y/o hipercalciuria.
- Hipervitaminosis D.
- Enfermedad hepática aguda.
- Pacientes con hemorragia uterina anormal no estudiada
- No debe administrarse en el embarazo ni durante el periodo de lactancia.
- Adminístrese con precaución en pacientes con litiasis o insuficiencia renal

Precauciones y advertencias:

- No se recomienda su administración en pacientes durante la perimenopausia ya que pueden causar irregularidades en la menstruación.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- La Tibolona condiciona menor circulación de HDL, lo que es desfavorable en cuanto que puede condicionar una mayor incidencia de eventos adversos del tipo cardiovascular, por lo que no debe administrarse en pacientes con trastornos lipídicos o factores de riesgo para enfermedad cardiovascular.
- Existe el riesgo de presentar eventos tromboembólicos por lo cual debe administrarse con precaución en pacientes mayores de 65 años con factores de riesgo.
- Es recomendable evitar su uso en pacientes con cáncer de endometrio o seno.
- Administrar con precaución en pacientes con HTA, trastornos hepáticos, trastornos renales, diabetes mellitus, migraña severa, lupus eritematoso sistémico. Se deberá hacer vigilancia estricta de función renal, cardíaca y glucosa en pacientes con las enfermedades correspondientes de base.
- Suspender el tratamiento en caso de presentarse ictericia o deterioro de la función hepática, aumento de la presión arterial o cefalea tipo migrañosa.
- La vitamina D debe ser utilizada con precaución en pacientes con deterioro de la función renal y se debe monitorizar su efecto sobre los niveles de calcio y fosfato.
- La vitamina D debe prescribirse con precaución en pacientes con Sarcoidosis debido a un posible aumento de la forma activa del colecalciferol, también deben monitorizarse los niveles de calcio en suero y orina.
- No hay evidencia clara sobre la relación entre suplementación con vitamina D y la aparición de cálculos renales, aunque dicha relación es plausible especialmente en pacientes que se haga suplementación simultánea con calcio

#### Reacciones adversas:

Los eventos adversos principalmente reportados con el uso de Tibolona son:

- Leucorrea
- Dolor abdominal
- Aumento de peso
- Sangrado vaginal
- Mastodinia

Sin embargo, el sangrado vaginal y el dolor mamario son significativamente menos comunes con Tibolona que con TRH convencional.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Eventos adversos como hirsutismo y acné son raros.

Eventos adversos reportados en un estudio multicéntrico, aleatorizado, comparativo con placebo, doble ciego, realizado por Swanson S G y colaboradores, con una dosis de Tibolona 2,5 mg diarios, 1,25 mg diarios y placebo, respectivamente:

Cefalea:	13,5% - 13,2% - 9,0%
Infecciones del tracto respiratorio superior:	6,3% - 7,4% - 6,7%
Nauseas:	4,8% - 5,9% - 3,0%
Dolor mamario:	4,8% - 5,1% - 3,7%
Espasmos uterinos:	6,3% - 4,4% - 0,7%
Distensión abdominal:	1,6% - 5,1% - 2,2%
Prurito genital:	3,2% - 5,1% - 0,7%

Con relación a la vitamina D, se describen reacciones poco frecuentes (>1/1000 a <1/100) tales como la hipercalcemia e hipercalciuria y reacciones raras (>1/10000 a <1/1000) como prurito, rash y urticaria.

#### Interacciones:

- No debe administrarse Tibolona con otras TRH, y es preferible evitar su uso concomitante con los siguientes medicamentos:
- Warfarina (ya que potencia su efecto anticoagulante), Rifampicina, Carbamazepina, Primidona, Fenitoína. Barbitúricos y Midazolam.
- El uso concomitante de antiepilépticos (Fenitoína, barbitúricos), glucocorticoides y otros medicamentos inductores de enzimas hepáticas, pueden reducir el efecto de la Vitamina D3 mediante su inactivación metabólica.
- La administración de Vitamina D3 puede aumentar el riesgo de toxicidad por digitálicos u otros glucósidos cardíacos, en estos casos se requieren controles electrocardiográficos y monitorización médica estricta.
- La absorción gastrointestinal de Vitamina D3 puede reducirse por el tratamiento simultáneo con resinas intercambiadoras de iones como la Colestiramina, hidrocloreuro de Colestipol, Orlistat, o algunos laxantes como el aceite de Parafina.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Algunos agentes citotóxicos como la Actinomicina y los antifúngicos imidazólicos interfieren con la actividad de la Vitamina D3 inhibiendo la conversión de 25- hidroxivitamina D a 1,25 dihidroxivitamina D, mediante la enzima renal 25-hidroxivitaminaD-1-hidroxilasa.

Vía de administración:  
Oral

Dosificación y Grupo etario:

Administración y Posología:

La pauta de administración del Tibolona + Vitamina D3 2,5 mg/1.000 UI oral es una tableta al día, preferiblemente a la misma hora. Se debe ingerir la tableta entera, no se debe masticar.

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

La combinación de Tibolona 2,5 mg y Vitamina D3 1.000 UI, tratamiento oral, debe conservarse en su empaque original perfectamente cerrado, en un lugar seco y a temperatura ambiente hasta 30° C.

Grupo etario: Mujeres en estado de menopausia y perimenopausia.

Condición de venta:  
Venta con fórmula médica

Historial comercial:

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181230411

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe demostrar con estudios clínicos con suficiente casuística y a largo



**plazo la real utilidad y seguridad de la asociación propuesta versus sus componentes por separado.**

**Adicionalmente, la Sala le recuerda que de acuerdo a las normas farmacológicas 21.4.2.3.N80 y 21.4.2.3.N90 no se aceptan este tipo de asociaciones por no tener la debida racionalidad clínica.**

### **3.1.4.2 TRAMADOL + METOCLOPRAMIDA**

Expediente : 20153924  
Radicado : 20181230326  
Fecha : 08/11/2018  
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 50mg de Tramadol + 10mg de Metoclopramida  
Cada tableta recubierta contiene 25mg de Tramadol + 10mg de Metoclopramida

Forma farmacéutica:

Tableta recubierta

Indicaciones:

- Tratamiento del dolor agudo y crónico de intensidad moderada a severa.
- Prevención de náuseas y vómito derivados del consumo de tramadol.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.
- En caso de presentar intoxicación aguda por alcohol, hipnóticos, narcóticos, analgésicos de acción central, opioides u otros medicamentos psicotrópicos.
- Hemorragia del tracto gastrointestinal (TGI).
- Obstrucción mecánica o perforación del TGI.
- Feocromocitoma por riesgo de crisis hipertensiva secundaria a aumento en la liberación de catecolaminas.
- Antecedentes de discinesia tardía inducida por metoclopramida o neurolepticos.
- Epilepsia o en compañía de fármacos capaces de inducir síntomas extrapiramidales.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





### Precauciones y advertencias:

#### Con respecto a tramadol:

- En pacientes con falla renal existe disminución de la tasa y extensión de excreción de tramadol y su metabolito activo, M1, razón por la cual se deberá ajustar la dosis a esta condición.
- En pacientes con falla hepática hay una reducción del metabolismo de tramadol y M1, resultando en aumento del área bajo la curva (ABC - AUC) de tramadol, además de prolongación de la vida media de éste y su metabolito activo, M1. También se deberá ajustar la dosis.
- No se evidenció alteración en los niveles plasmáticos ni vida media del medicamento en pacientes con edad entre 65-75 años. En individuos mayores de 75 años hay un aumento en el Cmax y la vida media (7 horas versus 6 horas).
- En estudio post mercadeo se ha reportado aumento del riesgo de convulsión en pacientes que reciben dosis superiores a las indicadas. El riesgo aumenta con la administración concomitante de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, opioides, inhibidores de la MAO y neurolépticos. También se ve aumentado en pacientes con epilepsia, historia de convulsión o pacientes con factores de riesgo para presentar convulsiones como trauma craneoencefálico, desordenes metabólicos, abstinencia al alcohol o drogas, infección del SNC.
- En algunos casos aislados se ha reportado síndrome serotoninérgico (confusión, agitación, fiebre, sudoración, ataxia, hiperreflexia, mioclonos y diarrea) con la asociación de tramadol con otros medicamentos como los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. La suspensión de los medicamentos serotoninérgicos se acompaña de una rápida mejoría.
- Rara vez se han presentado casos de anafilaxis. Suele ocurrir tras la administración de la primera dosis. Otras reacciones alérgicas reportadas incluyen prurito, urticaria, broncoespasmo, angioedema, necrólisis tóxica epidérmica y síndrome de Stevens-Johnson.
- Se debe administrar con precaución a pacientes con riesgo de depresión respiratoria, situación que es potenciada con la administración concomitante de alcohol o anestésicos. En caso tal de presentarse, deberá ser manejada como un caso de sobredosis. En caso de utilizar naloxeno, se deberá tener máxima precaución para prevenir la incidencia de convulsiones.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





- La interacción con agentes depresivos del SNC aumento el riesgo de depresión respiratoria y del SNC, por lo cual se deberá administrar sólo en caso de ser verdaderamente necesario, con extrema precaución.
- En pacientes con aumento de la presión intracraneal, la administración de tramadol puede inducir depresión respiratoria secundaria a aumento en la retención de CO<sub>2</sub> y/o elevación de la presión del LCR.
- Con la suspensión abrupta del tratamiento puede presentarse efecto rebote, caracterizado por insomnio y ansiedad principalmente, siendo síntomas secundarios el rigor, dolor, náuseas, temblor, diarrea, síntomas respiratorios superiores, piloerección y rara vez alucinaciones. Otros síntomas menos comunes han sido reportados: ataque de pánico, ansiedad severa y parestesias.
- Puede inducir dependencia física y psíquica del tipo morfina. Ha demostrado reiniciar dependencia en pacientes con dependencia a opioides previa.
- Puede complicar la evaluación, enmascarando de procesos abdominales agudos.
- El uso ambulatorio tanto de tramadol como de metoclopramida puede llegar a tener efecto incapacitante sobre las habilidades mentales o físicas requeridas para la realización de tareas peligrosas como la operación de maquinaria o la conducción de vehículos motorizados.
- Este principio puede ser excretado en la leche materna, razón por la cual debe suspender su uso durante este periodo de tiempo.

Con respecto a metoclopramida:

- Se ha observado depresión mental en pacientes con o sin antecedentes, los síntomas van de leves a severos, con ideación suicida hasta suicidio. Administrar con precaución a pacientes con historia de depresión y sólo si los beneficios superan el riesgo.
- Síntomas extrapiramidales manifestados como reacciones distónicas agudas ocurren aproximadamente en 1 de 500 pacientes tratados con la dosis usual de 30-40 mg. Suelen verse dentro de las primeras 24 a 48 horas tras la administración del principio. Su incidencia es mayor en pacientes pediátricos y adultos menores de 30 años. Incluye movimientos involuntarios de las extremidades, muecas faciales, torticolis, crisis oculógiras, protrusión rítmica de

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la lengua, discurso tipo bulbar, trismus, reacciones distónicas similares al tétano. Si ocurren estos síntomas se deberá aplicar una inyección de 50 mg de difenhidramina IM.

- Disquinesia tardía: es un desorden desfigurante, potencialmente irreversible, caracterizado por movimientos involuntarios faciales, de la lengua y de las extremidades. El riesgo aumenta con la duración del tratamiento y la acumulación de la dosis. Un estudio demostró que esta anomalía incidía principalmente en personas que llevaran más de 12 semanas recibiendo metoclopramida.
- Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM): Escasos reportes de síntomas complejos potencialmente fatales referido como SNM se han asociado a metoclopramida. Manifestaciones clínicas incluyen hipertermia, rigidez muscular, conciencia alterada, evidencia de inestabilidad autonómica (pulso o tensión arterial irregular, diaforesis, arritmia cardíaca). El manejo incluye suspensión inmediata del tratamiento, monitoreo y manejo intensivo de la sintomatología y manejo de problemas médicos serios concomitantes.
- En pacientes hipertensos se ha demostrado aumento en la liberación de catecolaminas, por lo cual deberá ser utilizado con precaución en esta población.
- Al producir un aumento transitorio en las concentraciones plasmáticas de aldosterona, ciertos pacientes, especialmente aquellos con cirrosis o falla cardíaca congestiva, tiene riesgo de desarrollar retención de fluidos y sobrecarga de volumen.

#### Reacciones adversas:

- Diaforesis (en particular cuando la administración intravenosa es demasiado rápida)
- SNC: cansancio, mareo, somnolencia, fatiga. Menos frecuentemente ocurre insomnio, cefalea, confusión o depresión mental con ideación suicida. Rara vez se han reportado alucinaciones.
- Reacción extrapiramidal: reacciones distónicas agudas ocurren en aproximadamente 0.2% de los pacientes tratados con 30-40 mg diarios de metoclopramida. Incluye movimiento involuntario de las extremidades, muecas faciales, torticolis, crisis oculógiras, protrusión rítmica de la lengua, discurso tipo bulbar, trismus, reacciones distónicas similares al tétano y rara vez estridor o disnea posiblemente por laringoespasma.
- Síntomas tipo parkinsoniano: bradiquinesia, tremor, rigidez en rueda dentada, facies tipo máscara.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Disquinesia tardía está caracterizada por movimientos involuntarios de la lengua, cara, boca o mandíbula, y a veces movimientos involuntarios del tronco y/o extremidades.
- Síndrome neuroléptico maligno: rara ocurrencia.
- Discinesias tardías
- Trastornos endocrinos: galactorrea, amenorrea, ginecomastia, impotencia secundaria a hiperprolactinemia. Retención de líquidos secundaria a aumento de la aldosterona.
- Cardiovascular: hipotensión, hipertensión, taquicardia supraventricular, bradicardia, retención de líquidos, falla cardíaca aguda congestiva, posible bloqueo AV.
- GI: náuseas y trastornos intestinales, principalmente diarrea.
- Hepático: rara hepatotoxicidad caracterizada por ictericia y trastornos en los paraclínicos.
- Renal: incontinencia, aumento de la frecuencia diurética
- Hematológicos: pocos casos de neutropenia, leucopenia, agranulocitosis.
- Reacciones alérgicas: pocos casos de rash, urticaria, broncoespasmo, sobretodo en pacientes con historia de asma.

#### Interacciones:

- Efectos sedativos aditivos, tanto de tramadol como metoclopramida, pueden ocurrir con el consumo concomitante de alcohol, sedativos, hipnóticos o tranquilizantes.
- Existe riesgo de disminución del efecto del tramadol de administrarse en compañía de amiodarona, bupropión, celecoxib, deferasirox, difenhidramina, enzalutamida, terbinafina, ticlopidina, tioridazina, sulfadoxina + pirimetamina, inhibidores de CYP2D6, lidocaína, miconazol, ranolazina.
- El ketoconazol y la eritromicina, inhibidores de la enzima citocromo-oxidasa CYP3A4, pueden inhibir el metabolismo de Tramadol Clorhidrato (por la vía de la N-desmetilación) y probablemente del metabolito activo O-desmetil-tramadol.
- Posible potenciación del efecto neuroexcitatorio de tramadol al interactuar con amtriptilina, antidepresivos tricíclicos, citalopram, clomipramina, doxepina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, furazolidona, IMAO, imipramina, inhibidores de la recaptación de serotonina, procarbazona, sertralina, tranilcipromina, trimipramina, rasagilina.
- Riesgo de neurotoxicidad al ser administrado concomitantemente con linezolid, moclobemida, nortriptilina, paroxetina.
- Hay posible aumento de las concentraciones de tramadol al entrar en contacto con dasatinib.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Su metabolismo se ve aumento por parte de inductores de CYP3A4, mientras que por parte de sus inhibidores se ve disminuido.
- La administración concomitante de tramadol y oxicodona potencia la depresión sobre el SNC, riesgo de depresión respiratoria, hipotensión y sedación profunda.
- Junto a pinaverio bromuro aumenta la disminución de la motilidad intestinal.
- No se debe combinar con inhibidores de la monoamino oxidasa, como la iproniazida o selegilina debido a que puede presentarse el síndrome serotoninérgico (diarrea, taquicardia, sudoración, temblor, confusión e incluso coma). Lo mismo ocurre en el caso de combinar con sibutramina y dapoxetina.
- Se deben dejar transcurrir 15 días antes de iniciar la terapia con tramadol cuando se han usado inhibidores de la monoamino oxidasa no selectivos. Cuando se han usado inhibidores de la monoamino oxidasa selectivos, se debe esperar como mínimo 24 horas antes del tratamiento con tramadol.
- La buprenorfina, nalbufina, pentazocina (agonistas- antagonistas opioides o agonistas parciales) porque pueden disminuir el efecto analgésico por un efecto competitivo sobre los receptores, con riesgo de síndrome de abstinencia.
- Con cumarínicos se ha reportado un aumento del efecto anticoagulante.
- La asociación con otros antiinflamatorios no esteroides puede potenciar los efectos terapéuticos pero también los tóxicos.
- En caso de interacción de tramadol con vilazodona, existe un potencial aumento de los efectos adversos/tóxicos de uno o ambos fármacos.
- La carbamazepina reduce el efecto analgésico del tramadol al aumentar su metabolismo, además aumenta el riesgo de convulsión.
- La quinidina inhibe la enzima CYP2D6, encargada de metabolizar tramadol hacia M1, resultando en concentración de tramadol aumentada y de M1 reducida.
- Los anticolinérgicos y narcóticos analgésicos pueden contrarrestar el efecto de metoclorpamida sobre la motilidad gastrointestinal.
- Metoclorpamida se debe administrar con precaución en pacientes con IMAO conociendo que puede haber un aumento en la liberación de catecolaminas en pacientes con hipertensión esencial.
- Un estudio en voluntarios sanos evaluó el efecto de la inducción enzimática con rifampicina 600 mg día durante cinco días sobre la farmacocinética y farmacodinamia de tramadol oral 100 mg e IV 50 mg. La rifampicina disminuye significativamente la exposición a tramadol y M1 en un aproximado de 43-59% tras ambas formas de administración, aumenta la eliminación de tramadol IV en un 67%, y disminuye la biodisponibilidad de tramadol oral de 66% a 49%

Vía de administración:

Oral

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud  
es de todos

Minsalud

Dosificación y Grupo etario:  
Administración y Posología:

La pauta de administración de Tramadol 50mg/Metoclopramida 10mg y Tramadol 25 mg/Metoclopramida 10 mg oral es una tableta cada 8 horas.

Se debe ingerir la tableta entera.

No se recomienda ingerir más de 4 tabletas en un mismo día, ni continuar el tratamiento por más de 4 semanas.

Grupo etario: Mujeres y hombres mayores de 14 años.

Condición de venta:  
Venta con fórmula médica

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

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos con la asociación propuesta. Así mismo, la Sala considera que se podrían incrementar innecesariamente los eventos adversos como la sedación con el uso de la asociación y considera que el médico prescriptor puede usar los principios activos por separado en la dosificación correspondiente cuando las condiciones clínicas de cada paciente en particular lo ameriten.

### 3.1.4.3 VALERATO DE ESTRADIOL 2 MG + DROSPIRENONA 3 MG

Expediente : 20153944  
Radicado : 20181230475  
Fecha : 08/11/2018  
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición:

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada tableta recubierta contiene 2mg de Valerato de Estradiol + 3mg de Drospirenona

Forma farmacéutica:  
Tableta Recubierta

Indicaciones:

Anticonceptivo oral hormonal combinado, con efectos antimineralocorticoides y antiandrogénicos.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes
- Embarazo
- Lactancia
- Antecedentes de episodios tromboembólicos arteriales o venosos o de un accidente cerebrovascular
- Enfermedades cardíacas
- Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales
- Diabetes mellitus con compromiso vascular
- Presencia o antecedentes de pancreatitis si se asocia con hipertrigliceridemia importante
- Enfermedad hepática severa
- Insuficiencia renal severa o aguda
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos)
- Hemorragia vaginal sin diagnosticar
- Neoplasias conocidas o sospechadas dependientes de esteroides sexuales

Precauciones y advertencias:

- Antes de iniciar el tratamiento debe realizar un reconocimiento médico general y una minuciosa exploración ginecológica.
- Se debe presentar una anamnesis familiar y se debe descartar los trastornos del sistema de coagulación cuando se presentan en los familiares, durante la juventud, las enfermedades tromboembólicas.
- Las mujeres que padecen de hipertensión, diabetes, infecciones, otosclerosis, esclerosis múltiple, epilepsia, porfiria, tetania o corea menor, así como las mujeres con antecedentes de flebitis o tendencia a diabetes deben estar bajo vigilancia médica.
- Se debe destacar una enfermedad hepática importante antes de iniciar tratamiento anticonceptivo.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





- Existen estudios que han sugerido un ligero aumento en enfermedades de vesícula biliar.
- Las pacientes con diabetes y prediabetes deben ser monitoreadas de cerca, pues los ACO podrían disminuir la tolerancia a la glucosa.
- Se recomienda que la paciente en tratamiento con anticonceptivos hormonales orales combinados no curse con una dislipidemia no controlada.
- Si una mujer desarrolla cefalea recurrente, persistente o severa, evaluar la causa y discontinuar los anticonceptivos.

#### Reacciones adversas:

Se ordenan las frecuencias estimadas para reacciones adversas de acuerdo con el siguiente criterio: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muy rara ( $\geq 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Frecuentes: Cefalea, dolor abdominal, náuseas, acné, amenorrea, molestia en las mamas, dismenorrea, sangrado intermenstrual (metrorragia).

Poco frecuentes: Infección fúngica, infección micótica vulvovaginal, infección vaginal, aumento del apetito, depresión, humor deprimido, trastorno emocional, insomnio, disminución de la libido, trastorno mental, cambios del humor, mareo, migraña, sofocos, hipertensión, diarrea, vómitos, aumento de las enzimas hepáticas, alopecia, hiperhidrosis, prurito, exantema, espasmos musculares, aumento de tamaño de la mama, masa mamaria, displasia cervical, metrorragia funcional, dispareunia, enfermedad fibroquística de la mama, menorragia, trastorno menstrual, quiste ovárico, dolor pélvico, síndrome premenstrual, leiomioma uterino, espasmo uterino, hemorragia uterina / vaginal incluyendo manchado, secreción vaginal, sequedad vulvovaginal, fatiga, irritabilidad, edema, disminución de peso, cambios en la presión arterial.

Raras: Candidiasis, herpes bucal, enfermedad inflamatoria pélvica, supuesto síndrome de histoplasmosis ocular, tiña versicolor, infección del tracto urinario, vaginitis bacteriana, retención de líquidos, hipertrigliceridemia, agresión, ansiedad, disforia, aumento de la libido, nerviosismo, pesadillas, intranquilidad, trastorno del sueño, estrés, disminución de la atención, parestesia, vértigo, intolerancia a los lentes de contacto, sequedad ocular, hinchazón ocular, infarto de miocardio, palpitaciones, sangrado de venas varicosas, tromboembolismo venoso (TEV), tromboembolismo arterial (TEA), hipotensión, flebitis superficial, dolor venoso, estreñimiento, sequedad bucal, dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, hiperplasia nodular focal del hígado, colecistitis crónica, reacción alérgica cutánea, cloasma, dermatitis, hirsutismo,

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





hipertricosis, neuro dermatitis, trastorno de la pigmentación, seborrea, trastorno cutáneo, dolor de espalda, dolor en la mandíbula, sensación de pesadez, dolor en el tracto urinario, hemorragia por privación anormal, neoplasia benigna de mama, cáncer de mama in situ, quiste de mama, secreción mamaria, pólipo cervical, eritema cervical, sangrado coital, galactorrea, secreción genital, hipomenorrea, retraso de la menstruación, ruptura de quiste ovárico, olor vaginal, sensación de escozor vulvovaginal, molestias vulvovaginales, linfadenopatía, asma, disnea, epistaxis, dolor de pecho, malestar, pirexia, frotis cervical anormal.

Además de las reacciones adversas mencionadas, se han producido casos de eritema nudoso, eritema multiforme, secreción de la mama e hipersensibilidad con el tratamiento con AOCs que contienen etinilestradiol

#### Interacciones:

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

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

Existe una posibilidad teórica de aumente el poder sérico en mujeres que toman la combinación, en compañía de otros medicamentos que pueden aumentar los niveles de potasio en suero, como inhibidores de la ECA, antagonistas del receptor de angiotensina II, ciertos AINE, ahorradores diuréticos de potasio y antagonistas de la aldosterona. El uso de esteroides anticonceptivos puede alterar algunas pruebas de laboratorio, como parámetros de función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, lípidos, parámetros del metabolismo de los hidratos de carbono y parámetros de la coagulación y fibrinólisis; por lo general los cambios permanecen dentro de los límites normales del laboratorio.

#### Vía de administración:

Oral

#### Dosificación y Grupo etario:

#### Administración y Posología:

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud  
es de todos

Minsalud

La pauta de administración de Valerato de estradiol 2 mg + Drospirenona 3 mg vía oral es una tableta al día, preferiblemente a la misma hora, en el orden que se indique en el envase. Se tomará 1 tableta el primer día del ciclo y así durante 28 días consecutivos; cada envase posterior se debe iniciar inmediatamente se acabe el ciclo previo.

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

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

La combinación de Valerato de estradiol 2 mg y Drospirenona 3 mg, tratamiento oral, debe conservarse en un contenedor perfectamente cerrado, en un lugar seco y a temperatura ambiente hasta 25-30° C.

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

Grupo etario: Mujeres en edad fértil.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181230475

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos con la asociación que evidencien la ventaja frente a las concentraciones ya aceptadas que justifiquen la real eficacia y seguridad.

**Adicionalmente, las expresiones siguientes “efectos antiminerlocorticoides y antiandrogénicos” no corresponden a indicaciones.**

Acta No. 04 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)





### 3.1.4.4 VALERATO DE ESTRADIOL 2 MG + DROSPIRENONA 2 MG

Expediente : 20153943  
Radicado : 20181230437  
Fecha : 08/11/2018  
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

#### Composición:

Cada tableta recubierta contiene 2mg de Valerato de Estradiol + 2mg de Drospironona

#### Forma farmacéutica:

Tableta recubierta

#### Indicaciones:

Anticonceptivo oral hormonal combinado, con efectos antimineralocorticoides y antiandrogénicos.

#### Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes
- Embarazo
- Lactancia
- Antecedentes de episodios tromboembólicos arteriales o venosos o de un accidente cerebrovascular
- Enfermedades cardíacas
- Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales
- Diabetes mellitus con compromiso vascular
- Presencia o antecedentes de pancreatitis si se asocia con hipertrigliceridemia importante
- Enfermedad hepática severa
- Insuficiencia renal severa o aguda
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos)
- Hemorragia vaginal sin diagnosticar
- Neoplasias conocidas o sospechadas dependientes de esteroides sexuales

#### Precauciones y advertencias:

- Antes de iniciar el tratamiento debe realizar un reconocimiento médico general y una minuciosa exploración ginecológica.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

#### Reacciones adversas:

Se ordenan las frecuencias estimadas para reacciones adversas de acuerdo con el siguiente criterio: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muy rara ( $\geq 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Frecuentes: Cefalea, dolor abdominal, náuseas, acné, amenorrea, molestia en las mamas, dismenorrea, sangrado intermenstrual (metrorragia).

Poco frecuentes: Infección fúngica, infección micótica vulvovaginal, infección vaginal, aumento del apetito, depresión, humor deprimido, trastorno emocional, insomnio, disminución de la libido, trastorno mental, cambios del humor, mareo, migraña, sofocos, hipertensión, diarrea, vómitos, aumento de las enzimas hepáticas, alopecia, hiperhidrosis, prurito, exantema, espasmos musculares, aumento de tamaño de la mama, masa mamaria, displasia cervical, metrorragia funcional, dispareunia, enfermedad fibroquística de la mama, menorragia, trastorno menstrual, quiste ovárico, dolor pélvico, síndrome premenstrual, leiomioma uterino, espasmo uterino, hemorragia uterina / vaginal incluyendo manchado, secreción vaginal, sequedad vulvovaginal, fatiga, irritabilidad, edema, disminución de peso, cambios en la presión arterial.



Raras: Candidiasis, herpes bucal, enfermedad inflamatoria pélvica, supuesto síndrome de histoplasmosis ocular, tiña versicolor, infección del tracto urinario, vaginitis bacteriana, retención de líquidos, hipertrigliceridemia, agresión, ansiedad, disforia, aumento de la libido, nerviosismo, pesadillas, intranquilidad, trastorno del sueño, estrés, disminución de la atención, parestesia, vértigo, intolerancia a los lentes de contacto, sequedad ocular, hinchazón ocular, infarto de miocardio, palpitaciones, sangrado de venas varicosas, tromboembolismo venoso (TEV), tromboembolismo arterial (TEA), hipotensión, flebitis superficial, dolor venoso, estreñimiento, sequedad bucal, dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, hiperplasia nodular focal del hígado, colecistitis crónica, reacción alérgica cutánea, cloasma, dermatitis, hirsutismo, hipertricosis, neuro dermatitis, trastorno de la pigmentación, seborrea, trastorno cutáneo, dolor de espalda, dolor en la mandíbula, sensación de pesadez, dolor en el tracto urinario, hemorragia por privación anormal, neoplasia benigna de mama, cáncer de mama in situ, quiste de mama, secreción mamaria, pólipo cervical, eritema cervical, sangrado coital, galactorrea, secreción genital, hipomenorrea, retraso de la menstruación, ruptura de quiste ovárico, olor vaginal, sensación de escozor vulvovaginal, molestias vulvovaginales, linfadenopatía, asma, disnea, epistaxis, dolor de pecho, malestar, pirexia, frotis cervical anormal.

Además de las reacciones adversas mencionadas, se han producido casos de eritema nudoso, eritema multiforme, secreción de la mama e hipersensibilidad con el tratamiento con AOCs que contienen etinilestradiol.

#### Interacciones:

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

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

Existe una posibilidad teórica de aumento del poder sérico en mujeres que toman la combinación, en compañía de otros medicamentos que pueden aumentar los niveles de potasio en suero, como inhibidores de la ECA, antagonistas del receptor de angiotensina II, ciertos AINE, ahorradores diuréticos de potasio y antagonistas de la aldosterona. El uso de esteroides anticonceptivos puede alterar algunas pruebas de laboratorio, como parámetros de función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, lípidos, parámetros del metabolismo de los hidratos de carbono y parámetros de la

Acta No. 04 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

coagulación y fibrinólisis; por lo general los cambios permanecen dentro de los límites normales del laboratorio.

Vía de administración:  
Oral

Dosificación y Grupo etario:

Administración y Posología:

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

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

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

La combinación de Valerato de estradiol 2 mg y Drospirenona 2 mg, tratamiento oral, debe conservarse en un contenedor perfectamente cerrado, en un lugar seco y a temperatura ambiente hasta 25-30° C.

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

Grupo etario: Mujeres en edad fértil.

Condición de venta:  
Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181230437

Acta No. 04 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 considera que el interesado debe allegar estudios clínicos con la asociación que evidencien la ventaja frente a las concentraciones ya aceptadas que justifiquen la real eficacia y seguridad.

Adicionalmente, las expresiones siguientes “efectos antimineralocorticoides y antiandrogénicos” no corresponden a indicaciones.

### 3.1.4.5 NAPROXENO + TIZANIDINA

Expediente : 20153931  
Radicado : 20181230368  
Fecha : 08/11/2018  
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S.

Composición:

Cada tableta contiene 547,729 mg de naproxeno sodico equivalente a 500 mg naproxeno base + 2,287 mg de tizanidina clorhidrato equivalente a 2 mg de tizanidina base

Forma farmacéutica:  
Tableta recubierta

Indicaciones:

- Tratamiento del dolor agudo.
- Espasmos musculares dolorosos relacionados con trastornos de la columna vertebral o que se producen tras intervenciones quirúrgicas.
- Espasticidad secundaria a trastornos neurológicos, tales como esclerosis múltiple, mielopatía crónica, trastornos degenerativos de la médula espinal, accidentes cerebrovasculares y parálisis cerebral.
- Manejo de los signos y síntomas de la Artritis Reumatoide, Osteoartritis, Espondilitis Anquilosante, Artritis Juvenil, tendinitis, bursitis, Gota aguda Y dismenorrea.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.
- Hipersensibilidad a la Aspirina y otros AINE.
- Administración concomitante con fuertes inhibidores de CYP1A2 (Citocromo P450 1A2) como fluvoxamina o ciprofloxacino.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





- Administrar con especial precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática.
- Manejo del dolor peri-operatorio tras cirugía de bypass coronario.
- Embarazo, sobre todo durante el tercer trimestre.
- Lactancia materna.

#### Precauciones y advertencias:

Con el uso de Tizanidina, un agonista alfa 2 adrenérgico, es importante tener en consideración las siguientes situaciones:

- **Hipotensión:** al ser un alfa 2 adrenérgico puede inducir disminución de la presión arterial, que además suele asociarse a bradicardia, hipotensión ortostática, mareo y raramente síncope. Se debe advertir a los pacientes respecto a la realización de cambios bruscos de posición supina a bipedestación, además de tener especial cuidado en aquellos con concomitante manejo antihipertensivo a expensas de agonistas alfa 2 adrenérgicos.
- **Lesión hepática:** ocasionalmente puede producir lesión hepatocelular, por lo cual es recomendable realizar control de las enzimas hepáticas al menos durante los primeros seis meses. En caso de presenciarse y persistir en el tiempo alguna anomalía en el resultado de los paraclínicos, la suspensión del principio activo será suficiente para su resolución.
- **Pacientes Embarazadas:** No se han realizado estudios en mujeres embarazadas y a pesar de estudios preclínicos favorables, se aconseja administrarla solo en caso que sea estrictamente necesario. Por otro lado, se desconoce si se excreta en la leche materna, no obstante es lo esperado debido a su composición liposoluble.
- **Manejo de vehículos y maquinaria:** debido a su capacidad para inducir mareo y somnolencia, aunque sea en un porcentaje muy bajo de los pacientes a dosis de 2 mg, es recomendable que el paciente se abstenga de realizar estas actividades.
- **Otros trastornos del sistema nervioso:** Se han reportado episodios de alucinaciones visuales en el 3% de los pacientes que usan Tizanidina, no obstante se ha visto principalmente relacionado con dosis altas.
- **Síndrome de retirada:** Se ha observado hipotensión de rebote y taquicardia tras la interrupción súbita de Tizanidina cuando esta se venía utilizando de manera crónica y/o concomitante con antihipertensivos. Su interrupción se debe realizar de manera gradual.
- **En caso de Insuficiencia renal:** utilizar con precaución en pacientes con depuración de creatinina menor a 25mL/min, ya que la eliminación de la Tizanidina se vería disminuida en un 50%.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Pacientes que toman anticonceptivos orales (ACO): Se debe utilizar con precaución ya que la depuración de la Tizanidina se puede ver reducida en aproximadamente un 50%.
- No se recomienda el uso concomitante de Tizanidina con medicamentos inhibidores de CYP1A2.
- Sobredosis: Estudios de vigilancia han revelado la existencia de un total de 18 casos de sobredosis, de los cuales 5 cursaron con fatalidad y en al menos tres hubo un depresor de sistema nervioso incluido. La mayoría de los casos cursaban con depresión del sistema nervioso (somnia, estupor, coma), depresión cardiovascular (bradicardia, hipotensión) y depresión de la función respiratoria (falla o depresión respiratoria). Se recomienda la administración de carbón activado a dosis elevadas con el fin de forzar la diuresis y de esta manera lograr eliminar el principio activo. El tratamiento posterior deberá ser sintomático.

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

Eventos adversos asociados:

- Sistema Cardiovascular: Puede ser posible que induzca hipertensión de novo o empeoramiento de ésta, lo que condiciona el riesgo de eventos cardiovasculares. Se debe utilizar con precaución en estos pacientes, monitorizando periódicamente la tensión arterial.
- Falla cardiaca congestiva y edema: En pacientes consumiendo AINE se ha observado retención de líquidos y edema, por lo cual se debe tener cuidado al prescribirlo en pacientes con falla cardiaca congestiva, hipertensión o edema por retención de líquidos. Se debe tener en cuenta el contenido de sodio de este medicamento en pacientes con restricción estricta de este compuesto.
- Gastrointestinal: Existe un mayor riesgo de ulceración, sangrado y perforación del sistema. Estos eventos ocurren en el 1% de los pacientes consumiendo AINE durante 3-6 meses y en un 2-4% en pacientes consumiéndolos durante 1 año. La prescripción debe ser muy cuidadosa en individuos con antecedentes de úlceras y sangrado GI. El riesgo de sangrado aumenta en pacientes que consumen corticoesteroides orales concomitantes, anticoagulantes, con el tabaquismo, el consumo de alcohol, la edad avanzada y el uso durante un periodo de tiempo prolongado.
- Renal: El uso crónico de AINE condiciona lesiones a este órgano como la necrosis papilar renal.
- Anafilaxia: Puede ocurrir, sobre todo si ya se ha visto con Aspirina u otros AINE.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

#### Reacciones adversas:

Respecto al uso de Tizanidina, los eventos adversos principalmente reportados son mareo, somnolencia, bradicardia, hipotensión, debilidad, fatiga y xerostomía.

A continuación se enuncian los síntomas según el sistema afectado y su frecuencia:

- Trastornos psiquiátricos: Raras: alucinaciones, insomnio, trastornos del sueño
- Trastornos del sistema nervioso: Frecuentes: somnolencia, mareos
- Trastornos cardiovasculares: Frecuentes: bradicardia, hipotensión
- Trastornos gastrointestinales: Frecuentes: xerostomía; Raras: náuseas, alteraciones gastrointestinales

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Trastornos hepatobiliares: Muy raras: hepatitis
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Raras: debilidad muscular.
- Trastornos generales: Frecuentes: fatiga
- Pruebas de laboratorio: Frecuentes: disminución de la presión sanguínea; Raras: aumento de las transaminasas

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

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

Los siguientes son los eventos más prevalentes según el sistema:

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

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

Interacciones:

La Tizanidina no afecta el metabolismo de medicamentos procesados por el sistema del citocromo P450, no obstante presenta las siguientes interacciones medicamentosas:

- Acetaminofén: Induce un retraso de 16 minutos para lograr el T<sub>max</sub> del Acetaminofén.
- Alcohol: El alcohol aumenta el AUC de la Tizanidina en un 20% y su C<sub>max</sub> en un 15%, lo cual significa una mayor incidencia y prevalencia de efectos secundarios no deseados. Los efectos depresivos del alcohol y la Tizanidina han demostrado ser adictivos, por lo cual la combinación de ambos no es recomendada.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Anticonceptivos Orales: se han realizado estudios con dosis de 4 mg, demostrando un disminución del 50% en la depuración del medicamento.
  - Rofecoxib: puede potenciar los eventos adversos de la Tizanidina, reportado en 8 situaciones en el marco de post-mercadeo. Por lo general están relacionados con el sistema nervioso central (alucinaciones, psicosis, somnolencia, hipotonía, etc.) y del sistema cardiovascular (hipotensión, taquicardia, bradicardia). Todos los eventos se resolvieron al suspender uno de los medicamentos o ambos.
  - No se debe administrar Tizanidina concomitante con inhibidores potentes del citocromo CYP1A2 como fluvoxamina o ciprofloxacino, pues aumentan el AUC de ésta 33 o 10 veces respectivamente y puede resultar en hipotensión prolongada y clínicamente significativa, somnolencia, mareo y disminución de la capacidad psicomotora.
  - No se recomienda la administración con otros inhibidores del CYP1A2 como algunos antiarrítmicos (amiodarona, mexiletina, propafenona), cimetidina, algunas fluoroquinolonas (enoxacino, pefloxacino, norfloxacino) y ticlopidina.
- Las siguientes son las interacciones medicamentosas reportadas con el uso de Naproxeno sódico:
- IECA: Disminuye el efecto antihipertensivo de estos medicamentos.
  - Antiácidos y sucralfato: retardan la absorción de Naproxeno.
  - Aspirina: menor unión del Naproxeno a proteínas, por ende mayor riesgo de eventos adversos.
  - Colestiramina: retrasa la absorción del Naproxeno.
  - Diuréticos: disminuye el efecto natriurético de la furosemida y las tiazidas en algunos pacientes. Se debe a inhibición de la síntesis de prostaglandinas.
  - Litio: aumento de los niveles plasmáticos de litio y disminución en su eliminación (15% y 20% respectivamente).
  - Metrotexato: puede aumentar la toxicidad del metrotexato.
  - Warfarina: Sinergismo para sangrado del TGI
  - ISRS: el uso concomitante condiciona mayor riesgo de sangrado GI
  - Al tener alta afinidad por la Albúmina, se debe administrar con precaución en pacientes que consuman otros medicamentos con este tipo de afinidad: anticoagulantes cumarínicos, hidantoínas, sulfonamidas o sulfonilureas, aspirina y otros AINE.

Vía de administración:

Oral

Dosificación y Grupo etario:

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud  
es de todos

Minsalud

Dosificación: la pauta de administración del Naproxeno sódico + Tizanidina clorhidrato 547.729 mg/2.287 mg oral es una tableta cada 12 horas cuando sea necesario.

Se recomienda su consumo con alimentos y preferiblemente con agua, evitando en primera instancia las bebidas ácidas.

Se debe ingerir la tableta entera, no se deben masticar debido al peligro potencial de úlceras bucofaríngeas.

No se recomienda ingerir más de dos tabletas en un mismo día.

Grupo etario: Adultos mayores de 18 años.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181230368

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe justificar con estudios clínicos las ventajas de la asociación frente a los principios activos usados individualmente.

**Adicionalmente, como el mismo interesado lo señala la asociación no se encuentra comercializada en Colombia y en otros países del mundo por falta de estudios clínicos adecuados que garanticen la seguridad y eficacia de la asociación.**

### 3.1.4.6 CITRATO DE CALCIO, ÓXIDO DE MAGNESIO Y VITAMINA D3

Expediente : 20153999  
Radicado : 20181231631  
Fecha : 13/11/2018

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





La salud  
es de todos

Minsalud

Interesado : Farma De Colombia S.A.S

**Composición:**

Cada tableta recubierta contiene: Citrato de calcio 1500 mg (equivalente a 315 mg de Ca) Magnesio 60 mg (como óxido de Magnesio) Vitamina D3 seca 800 UI

**Forma farmacéutica:**

Tableta recubierta

**Indicaciones:**

El producto está compuesto por Citrato de Calcio, Magnesio y Vitamina D3, está indicado como suplemento de calcio, magnesio y vitamina D, cuando la ingesta es inadecuada en adultos o cuando los requerimientos son mayores. Prevención y tratamiento de la osteoporosis. Tratamiento de estados de deficiencia de calcio, y/o Magnesio y/o vitamina D, demostrando eficacia y seguridad en el tratamiento de estas patologías. El magnesio interviene en el transporte activo del calcio (absorción), gracias a una bomba cálcica dependiente de magnesio (ATPasa Ca/Mg). Gracias a esta enzima (ATPasa) gran parte del magnesio filtrado a nivel renal (>95%) es reabsorbido, minimizando su pérdida e igualmente, interviene en el funcionamiento de los osteoblastos.

El Mg es un mineral estabilizador de membranas celulares, interviene en la conducción neuromuscular, favorece la relajación muscular. Su papel terapéutico es de gran importancia en el remodelado óseo.

**Contraindicaciones:**

Alergia a los componentes de la fórmula, hipercalcemia, hipofosfatemia, insuficiencia renal crónica terminal, litiasis renal activa.

**Precauciones y advertencias:**

Una adecuada ingesta de calcio es necesaria, para la respuesta clínica a la terapia con vitamina D. La hipersensibilidad a la vitamina D puede ser un factor etiológico en niños con hipercalcemia idiopática, en estos casos la vitamina D debe ser estrictamente restringida.

**Reacciones adversas:**

Efectos adversos: La hipervitaminosis D puede presentar efectos en diferentes órganos: -) Renal: poliuria, polidipsia, hipercalciuria, nefrocalcinosis. -) Tejidos

Acta No. 04 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

blandos: calcificación diseminada. -) Gastro-intestinal: Náuseas, anorexia, constipación. Metabólico: Anemia, acidosis leve, pérdida de peso.

Interacciones:

Los aceites minerales interfieren con la absorción de las vitaminas liposolubles, incluyendo la vitamina D. La administración de diuréticos tiazídicos a pacientes con hipoparatiroidismo que reciben concomitantemente vitamina D, puede causar hipercalcemia

Vía de administración:

Oral

Dosificación y Grupo etario:

1- 2 tabletas al día. No hay restricción de grupo etario.

Condición de venta:

Venta Libre

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

**CONCEPTO:** Analizada la información allegada, la Sala recomienda aprobar la nueva concentración de la asociación propuesta, con la siguiente indicación: El producto está compuesto por Citrato de Calcio, Magnesio y Vitamina D3, está indicado como suplemento de calcio, magnesio y vitamina D, cuando la ingesta es inadecuada en adultos o cuando los requerimientos son mayores. Prevención y tratamiento de la osteoporosis. Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe justificar la siguiente afirmación en el ítem de precauciones y advertencias: “La hipersensibilidad a la vitamina D puede ser un factor etiológico en niños con hipercalcemia idiopática”.

### 3.1.4.7 DUONILA DUO

Expediente : 20135895

Radicado : 2017157262 / 20181091683 / 20181221144 / 20181157751

Fecha : 26/10/2018

Interesado : Soluciones Integrales Regulatorias S.A.S

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Composición:**

Cada Tableta Recubierta contiene Clorhidrato de Memantina 5mg + Clorhidrato de Donepecilo 10 mg; Clorhidrato de Memantina 10mg + Clorhidrato de Donepecilo 10 mg; Clorhidrato de Memantina 15mg + Clorhidrato de Donepecilo 10 mg; Clorhidrato de Memantina 20mg + Clorhidrato de Donepecilo 10 mg;

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

**Indicaciones:**

Tratamiento de la Demencia de Alzheimer moderada a severa

**Contraindicaciones:**

Memantina: Estados severos de confusión. Epilepsia. Insuficiencia renal severa. Una contraindicación relativa es la administración simultánea de amantadina. Embarazo y lactancia. Donepecilo: Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al clorhidrato de donepecilo o a los derivados de la piperidina

**Precauciones y advertencias:**

Se deben monitorear a los pacientes en busca de síntomas de sangrado gastrointestinal activo u oculto, especialmente aquellos con mayor riesgo de desarrollar úlceras. Puede causar diarrea, náuseas y vómitos.

Durante la anestesia es probable que se presente relajación exagerada muscular de tipo succinilcolina

Puede tener efectos vagotónicos en los ganglios sinoauricular y atrioventricular que se manifiestan como bradicardia o bloqueo cardíaco.

Duonila Duo puede causar obstrucciones en el flujo de la vejiga.

Las condiciones que aumentan el pH de la orina pueden disminuir la eliminación urinaria de memantina, dando como resultado un aumento de los niveles plasmáticos de memantina.

**Reacciones adversas:**

**Memantina:**

Puede producirse vértigo, desasosiego e inquietud motora, hiperexcitación, cansancio, cefaleas y náuseas de forma dependiente de la dosis. En casos aislados

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



se ha observado una reducción del umbral de convulsiones en pacientes con una predisposición aumentada a las crisis epilépticas.

#### Donepecilo

Los eventos adversos más frecuentes, definidos como los que ocurrieron por lo menos a una frecuencia de 5% de pacientes que recibieron 10 mg/día y cuya tasa fue el doble que la del placebo, son predecibles en gran parte por las acciones colinomiméticas de Donepecilo.

Entre ellos se incluyen náusea, diarrea, insomnio, vómito, calambres musculares, fatiga y anorexia. Estos eventos adversos con frecuencia fueron leves y transitorios, y se resolvieron durante la continuación del tratamiento con Donepecilo sin necesidad de modificar la dosis.

#### Interacciones:

##### Memantina:

Pueden potenciarse las acciones y los efectos secundarios de los barbitúricos, neurolépticos, anticolinérgicos, L-dopa y agonistas dopaminérgicos (p. ej., bromocriptina) y amantadina. Cuando se administran simultáneamente dantroleno o baclofeno, puede modificarse la acción de estos fármacos, precisando, entonces, un ajuste de la dosis.

#### Donepecilo

En concentraciones de 0.3 a 10  $\mu\text{g/ml}$ , Donepecilo no afectó la unión de la furosemida (5  $\mu\text{g/ml}$ ), digoxina (2  $\text{ng/ml}$ ) o warfarina (3  $\mu\text{g/ml}$ ) con la albúmina humana. De manera similar, la unión de Donepecilo con la albúmina humana no fue afectada por la furosemida, digoxina o warfarina.

Efecto de Donepecilo en el metabolismo de otros medicamentos: No se han realizado estudios clínicos in vivo para evaluar el efecto de Donepecilo en la depuración de fármacos metabolizados por CYP 3A4 (por ejemplo, cisaprida y terfenadina) o CYP 2D6 (por ejemplo, imipramina). Sin embargo, los estudios in vitro muestran una baja tasa de unión con estas enzimas (media de  $K_i$  de 50 a 130  $\mu\text{M}$ ) que, dadas las concentraciones plasmáticas terapéuticas de Donepecilo (164 nM), indican escasas probabilidades de interferencia.

No se sabe si, Donepecilo tiene potencial para la inducción de enzimas hepáticas.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En estudios farmacocinéticos formales se evaluó el potencial de Donepecilo para la interacción de teofilina, cimetidina, warfarina y digoxina. No se observaron efectos significativos en la farmacocinética de estos fármacos.

Efectos de otros medicamentos en el metabolismo de Donepecilo El ketoconazol y quinidina, que inhiben CYP 450, 3A4 y 2D6, respectivamente, inhiben el metabolismo de donepecilo in vitro. No se sabe si estos inhibidores producen un efecto clínico.

Los inductores de CYP 2D6 y CPY 3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamacepina, dexametasona, rifampicina y fenobarbital) podrían aumentar la tasa de eliminación de Donepecilo.

Los estudios farmacocinéticos formales demostraron que el metabolismo, de Donepecilo no se ve afectado significativamente por la administración concurrente de digoxina o cimetidina.

Vía de administración:  
Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis final de la asociación es de Donepecilo 10 mg/día y memantina 20 mg/día. Como la combinación está indicada en pacientes con dosis estable de Donepecilo de 10 mg/día, la titulación de la dosis estable de memantina deberá ser realizada con incrementos semanales de 5 mg hasta alcanzar la dosis recomendada de 20 mg/día. De la siguiente forma:

- 1) Primera semana 1 tableta de Donepecilo10mg + Memantina 5mg/día
- 2) Segunda semana 1 tableta de Donepecilo10mg + Memantina 10mg/día
- 3) Tercera semana 1 tableta de Donepecilo10mg + Memantina 15mg/día
- 4) Cuarta semana 1 tableta de Donepecilo10mg + Memantina 20mg/día
- 5) Cuando el paciente ya viene recibiendo Memantina 20 mg, se inicia con 1 tableta de Donepecilo10mg + Memantina 20mg/día.

Está indicada en mayores de 18 años.

Condición de venta:  
Venta con fórmula médica

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición frente a la resolución No. 2018040303 emitido mediante Acta No. 20 de 2018, numeral 3.1.4.2 con el fin de continuar con el proceso de aprobación del producto de la referencia. Teniendo en cuenta que el 8 de Agosto de 2018 se presentó un alcance a la repuesta en donde se anexo el último estudio clínico “DOMINO” publicado en The New England Journal of Medicine, que evidencia la ventaja de la asociación propuesta versus memantina en monoterapia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta No. 20 de 2018 SEM, numeral 3.1.4.2., dado que el estudio allegado (“Estudio DOMINO”) confirma que no hubo beneficios significativos en la asociación versus el uso solo de memantina.

### 3.1.4.8 POLYGYNAX® CÁPSULA VAGINAL

Expediente : 20145999  
Radicado : 20181110418 / 20181229693  
Fecha : 08/11/2018  
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada capsula contiene 35.000UI de Neomicina sulfato + 35.000UI de Polimixina B sulfato + 100.000UI de Nistatina

Forma farmacéutica: Capsulas Vaginales

Indicaciones:

Tratamiento local de vaginitis debido a gérmenes sensibles y tratamiento de vaginitis no específica. Deben tomarse en cuenta las recomendaciones oficiales relacionadas con el uso apropiado de productos antibacteriales.

Contraindicaciones:

Este producto médico está contraindicado en las siguientes situaciones:

- En caso de historia de hipersensibilidad a alguno de los componentes (o sensibilidad por grupo),
- En caso de uso de diafragmas y condones de látex,
- En caso de alergia al maní o la soya, debido a la presencia del aceite de soya.

Acta No. 04 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

Este producto farmacéutico generalmente no se recomienda con espermicidas

Precauciones y advertencias:

Advertencias:

En caso de intolerancia local o reacción alérgica, debe interrumpirse el tratamiento.

La sensibilización a antibióticos por vía local puede comprometer el posterior uso del mismo antibiótico o de antibióticos relacionados que usan la misma ruta sistémica.

Precauciones de uso:

La duración del tratamiento debe ser limitada debido al riesgo de seleccionar gérmenes resistentes y la superinfección de estos gérmenes.

En ausencia de datos sobre la importancia de las fracciones de neomicina y polimixina B resorbidas por la mucosa, no puede excluirse el riesgo de efectos sistémicos, que aumentan especialmente con la insuficiencia renal.

Este producto farmacéutico contiene aceite de soya, y puede producir reacciones de hipersensibilidad (urticaria, choque anafiláctico).

Reacciones adversas:

Posibilidad de eczema alérgico por contacto, esto ocurre más frecuentemente con el uso a largo plazo. Estas lesiones pueden extenderse a áreas remotas de las áreas tratadas.

El riesgo de incidencia de los efectos sistémicos tóxicos (renales, de oído) es limitado, debido a la recomendación de un periodo de tratamiento a corto plazo.

Reporte de reacciones adversas sospechadas Es importante reportar las reacciones adversas sospechadas después de la autorización del producto farmacéutico. Esto permite una monitorización continua del equilibrio beneficio/riesgo del producto farmacéutico. Se solicita a los profesionales de la salud reportar cualquier reacción adversa sospechada, a través del sistema nacional de reporte: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM – Agencia de Seguridad de Productos Sanitarios de Francia) y Centros Regionales de Farmacovigilancia – Sitio web: [www.anism.sante.fr](http://www.anism.sante.fr).

Interacciones:

Combinaciones contraindicadas

+ Condones y diafragmas (látex)

Riesgo de ruptura.

Acta No. 04 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)







La salud  
es de todos

Minsalud

Combinaciones no recomendadas:

+ Espermicidas

Es probable que cualquier tratamiento vaginal local inactive la anticoncepción con espermicidas locales.

Vía de administración:

Vía Vaginal

Dosificación y Grupo etario:

Para adultos únicamente

Una cápsula vaginal en la noche durante 12 días.

Consejos prácticos:

- El tratamiento debe estar asociado a recomendaciones de higiene (usar ropa interior de algodón, evitar las duchas vaginales, el uso de un tampón interno durante el tratamiento...) y la eliminación de factores contribuyentes en la medida de lo posible.
- Debe discutirse el tratamiento de la pareja según cada caso individual.
- No detener el tratamiento durante los periodos menstruales

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. 2018010525 emitido mediante Acta No. 23 de 2018, numeral 3.1.4.1 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181110418
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181110418

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 23 de 2018 SEM, numeral 3.1.4.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica puesto que el interesado no allegó los estudios clínicos solicitados.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





La salud  
es de todos

Minsalud

### 3.1.5 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

#### 3.1.5.1 MIDRIUS® GOTAS

Expediente : 20153086  
Radicado : 20181217342  
Fecha : 23/10/2018  
Interesado : Vesalius Pharma S.A.S

#### Composición:

Cada mL de solución oral contiene 10mg de Midodrina Base.

Forma farmacéutica: Solución Oral

Indicaciones: "Vasoconstrictor, coadyuvante en el manejo de 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 tirotoxicosis. 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

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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)

**Interacciones:**

Cuando se administran concomitantemente con hidrocloreto de midodrina, los glucósidos cardíacos pueden potenciar o precipitar la bradicardia, bloqueo auriculoventricular 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 droxidopa). 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, pueden antagonizar los efectos del hidrocloreto de midodrina.

**Vía de administración:**

Oral

**Dosificación y Grupo etario:**

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosis usual 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 p.m.). La dosis puede ser administrada en intervalos de 3 horas, de ser necesario, para control los síntomas. Sin embargo la midodrina no debe administrarse con más frecuencia de intervalos de 3 horas y 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

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

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que dado que el producto incluido en norma farmacológica viene en comprimidos y que no se encuentra referenciada esta forma farmacéutica (Solución Oral), el interesado debe presentar información que permita evaluar la estabilidad de la misma y el cumplimiento de su función como sistema de entrega a las concentraciones propuestas en cuanto a seguridad y eficacia a la luz del estado del arte.

### 3.1.5.2 VAPORAL

Expediente : 20153394  
Radicado : 20181222142  
Fecha : 29/10/2018  
Interesado : Operfel S.A.

Composición:  
Cada 100 g de inhalador contiene 0.4g de Mentol + 0.10g de Alcanfor

Acta No. 04 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:  
Inhalador nasal

Indicaciones: Descongestivo nasal tópico. Auxiliar en el tratamiento de la congestión en las molestias del resfriado común y sinusitis.

Contraindicaciones: No se use en personas alérgicas o hipersensibles a alguno de los componentes de la fórmula ni en niños menores de 6 años.

Precauciones y advertencias:  
Evitar el contacto con los ojos.

Reacciones adversas:  
En muy raras ocasiones se ha reportado sensación de ardor después de su inhalación.

Interacciones:  
No se han detectado interacciones ni incompatibilidades de este medicamento con otros.

Vía de administración:  
Inhalación nasal

Dosificación y Grupo etario:  
Adultos y niños mayores de 6 años: Aplique cada vez que la congestión nasal le impida respirar adecuadamente

Condición de venta:  
Venta Libre

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

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que dada la forma farmacéutica el interesado debe allegar información actualizada de seguridad y eficacia a la luz del estado del arte.

Acta No. 04 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)





### 3.1.5.3 PAINLESS FIEBRE

Expediente : 20134162  
Radicado : 2017138155 / 20181063862 / 20181159949 / 20181204904  
Fecha : 10/08/2018  
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S  
Fabricante : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

#### Composición:

Cada sachet contiene:

Acetaminofén granulado: Cada sachet contiene 125 mg de acetaminofén.

Acetaminofén granulado: cada sachet contiene 250 mg de acetaminofén

Acetaminofén granulado: Cada sachet contiene 325 mg de acetaminofén.

Forma farmacéutica: Granulado

#### Indicaciones

Analgésico: el acetaminofén está indicado para el manejo del dolor leve a moderado.

Antipirético

#### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al acetaminofén (paracetamol) o alguno de los constituyentes de la formulación

#### Precauciones y advertencias:

Advertencia hepática:

Este producto contiene acetaminofén. Puede ocurrir...

Daño hepático grave si se toma:

- Más de la concentración máxima diaria indicada en la guía de dosificación para 24 horas.

- Con otros fármacos que también contienen acetaminofén

Alergia: El acetaminofén puede causar reacciones cutáneas graves. Los síntomas pueden incluir:

- enrojecimiento de la piel • ampollas • sarpullido

Si ocurre una reacción de la piel, suspenda el medicamento y busque la ayuda médica inmediata.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No utilice:

- Ningún otro medicamento que contenga acetaminofén (con receta o sin receta). Si no está seguro si un medicamento contiene acetaminofén, consulte con su médico.
- Si ha tenido alguna vez una reacción alérgica a este producto o cualquiera de sus ingredientes.
- Antecedentes de enfermedades hepáticas o renales.
- Está tomando warfarina

No exceder la dosis recomendada (vea la advertencia sobre dosis)

Suspender el medicamento y consultar con un médico si:

- El dolor empeora o dura más de 5 días.
- La fiebre empeora o dura más de 3 días.
- Aparecen nuevos síntomas.

En alcohólicos crónicos no tomar más de 2 g/día

Reacciones adversas:

Son poco frecuentes. Se han reportado anafilaxia, reacciones de hipersensibilidad en piel, exantemas, edema angioneurótico, Stevens-Johnson, hepatopatía; nefropatía; espasmo bronquial en personas con antecedentes de hipersensibilidad a otros AINE.

Interacciones:

La administración concomitante de acetaminofén y warfarina y/o cumarinas puede incrementar los niveles de éste último y por lo tanto el riesgo de sangrado

Vía de administración:

Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis máxima total diaria recomendada es de 60 mg/kg, la cual debe ser dividida en dosis de 10 mg/kg de peso día, distribuidas cada 6 horas

En niños:

10 mg/kg por vía oral, cada 6 horas.

Según el peso y edad:

Niños de 8,2 a 10,8 kg (12 a 23 meses): 1 sachet de 125 mg por vía oral cada 6 horas.

Niños de 10,9 a 16,3 kg (2 a 3 años): 1 sachet y medio de 125 mg por vía oral cada 6 horas.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





Niños de 16,4 a 21,7 kg (4 a 5 años): 1 sachet de 250 mg por vía oral cada 6 horas.  
Niños de 21,8 a 27,2 kg (6 a 8 años): 1 sachet de 250 mg por vía oral cada 6 horas.  
Niños de 27,3 a 32,6 kg (9 a 10 años): 1 sachet de 325 mg por vía oral cada 6 horas.

NOTA: En caso de sobredosificación, sintomática o no, se debe administrar de manera urgente N-acetil cisteína o Metionina.

Condición de venta:  
Venta Libre

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora alcance al radicado No. 2017138155 allegando formulario corregido, acogándose a lo conceptuado por la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos mediante Acta No. 01 de 2018, numeral 3.4.2.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 01 Primera Parte SEMNNIMB 2018, numeral 3.4.2., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, con la siguiente información:

#### Composición:

Cada sachet contiene:

**Acetaminofén granulado: Cada sachet contiene 125 mg de acetaminofén.**

**Acetaminofén granulado: cada sachet contiene 250 mg de acetaminofén**

**Acetaminofén granulado: Cada sachet contiene 325 mg de acetaminofén.**

**Forma farmacéutica: Granulado**

#### Indicaciones

**Analgésico:** el acetaminofén está indicado para el manejo del dolor leve a moderado.

**Antipirético**

#### Contraindicaciones:

**Hipersensibilidad al acetaminofén (paracetamol) o alguno de los constituyentes de la formulación**

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Precauciones y advertencias:**

**Advertencia hepática:**

**Este producto contiene acetaminofén. Puede ocurrir...**

**Daño hepático grave si se toma:**

- **Más de la concentración máxima diaria indicada en la guía de dosificación para 24 horas.**

- **Con otros fármacos que también contienen acetaminofén**

**Alergia: El acetaminofén puede causar reacciones cutáneas graves. Los síntomas pueden incluir:**

- **enrojecimiento de la piel • ampollas • sarpullido**

**Si ocurre una reacción de la piel, suspenda el medicamento y busque la ayuda médica inmediata.**

**No utilice:**

- **Ningún otro medicamento que contenga acetaminofén (con receta o sin receta). Si no está seguro si un medicamento contiene acetaminofén, consulte con su médico.**

- **Si ha tenido alguna vez una reacción alérgica a este producto o cualquiera de sus ingredientes.**

- **Antecedentes de enfermedades hepáticas o renales.**

- **Está tomando warfarina**

**No exceder la dosis recomendada (vea la advertencia sobre dosis)**

**Suspender el medicamento y consultar con un médico si:**

- **El dolor empeora o dura más de 5 días.**

- **La fiebre empeora o dura más de 3 días.**

- **Aparecen nuevos síntomas.**

**En alcohólicos crónicos no tomar más de 2 g/día**

**Reacciones adversas:**

**Son poco frecuentes. Se han reportado anafilaxia, reacciones de hipersensibilidad en piel, exantemas, edema angioneurótico, Stevens-Johnson, hepatopatía; nefropatía; espasmo bronquial en personas con antecedentes de hipersensibilidad a otros AINE.**

**Interacciones:**



**La administración concomitante de acetaminofén y warfarina y/o cumarinas puede incrementar los niveles de éste último y por lo tanto e riesgo de sangrado**

**Vía de administración:**

**Oral**

**Dosificación y Grupo etario:**

**La dosis máxima total diaria recomendada es de 60 mg/kg, la cual deber ser dividida en dosis de 10 mg/kg de peso día , distribuidas cada 6 horas**

**En niños:**

**10 mg/kg por vía oral, cada 6 horas.**

**Según el peso y edad:**

**Niños de 8,2 a 10,8 kg (12 a 23 meses): 1 sachet de 125 mg por vía oral cada 6 horas.**

**Niños de 10,9 a 16,3 kg (2 a 3 años): 1 sachet y medio de 125 mg por vía oral cada 6 horas.**

**Niños de 16,4 a 21,7 kg (4 a 5 años): 1 sachet de 250 mg por vía oral cada 6 horas.**

**Niños de 21,8 a 27,2 kg (6 a 8 años): 1 sachet de 250 mg por vía oral cada 6 horas.**

**Niños de 27,3 a 32,6 kg (9 a 10 años): 1 sachet de 325 mg por vía oral cada 6 horas.**

**NOTA: En caso de sobredosificación, sintomática o no, se debe administrar de manera urgente N-acetil cisteína o Metionina.**

**Condición de venta: Venta Libre**

**Norma farmacológica: 19.4.0.0.N10**

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



**3.1.5.4 NITYR COMPRIMIDOS 2 mg  
NITYR COMPRIMIDOS 5 mg  
NITYR COMPRIMIDOS 10 mg**

Expediente : 20138059  
Radicado : 2017180907 / 20181187708  
Fecha : 14/09/2018  
Interesado : Axon Pharma Colombia S.A.S.

**Composición:**

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

Forma farmacéutica: Comprimido

Indicaciones: Nitisinona está indicada para el tratamiento de pacientes con diagnóstico confirmado, clínico, genético y paraclínico de tirosinemia tipo 1 (HT1) incluyendo al menos niveles de tirosina y succinil acetona. Este medicamento debe usarse junto con una dieta baja en proteínas, tirosina y fenilalanina.

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

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Las madres que reciben Nitisinona no deben amamantar.

**Precauciones y advertencias:**

1. Niveles plasmáticos elevados de tirosina, Síntomas oculares, Retraso del Desarrollo y Placas Hiperqueratóticas Nitisinona es un inhibidor de la 4-hidroxifenil-piruvato dioxigenasa, una enzima en la vía metabólica de la tirosina. Por lo tanto, el tratamiento con Nityr puede causar un aumento en los niveles plasmáticos de tirosina en pacientes con HT-1. Mientras tome Nityr mantenga en forma concomitante la reducción en la dieta de tirosina y fenilalanina. No ajuste la dosis de Nityr para disminuir la concentración plasmática de tirosina. Mantenga los niveles plasmáticos

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de tirosina bajo 500 micromol/L. La restricción inadecuada de la ingesta de tirosina y fenilalanina puede generar aumentos en los niveles plasmáticos de tirosina y niveles más altos de 500 micromol / L pueden generar lo siguiente:

- En pacientes tratados con Nitisinona se han reportado síntomas y signos oculares incluyendo úlceras corneales, pacidades corneales, queratitis, conjuntivitis, dolor de ojo y fotofobia.

Por lo tanto, antes de iniciar el tratamiento con Nityr se debiera hacer un examen oftalmológico incluyendo el examen slit-lamp. Los pacientes que desarrollan fotofobia, dolor de ojo o signos de inflamación tales como enrojecimiento, hinchazón o ardor de ojos durante el tratamiento con Nityr debieran volver a examinarse con el examen slit-lamp y medir inmediatamente las concentraciones plasmáticas de tirosina.

- Grados variables de discapacidad intelectual y retraso en el desarrollo. En aquellos pacientes tratados con Nityr que muestran un cambio abrupto en el estado neurológico, realice una evaluación de laboratorio clínico que incluya la medición de los niveles plasmáticos de tirosina.
- Placas hiperqueratósicas dolorosas en las plantas y las palmas.

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

## 2. Leucopenia y Trombocitopenia severa

En estudios clínicos, los pacientes tratados con otra formulación oral de Nitisinona y restricción dietaria desarrollaron leucopenia transitoria (3%), trombocitopenia (3%) o ambos (1,5%). Un paciente que desarrolló leucopenia y trombocitopenia mejoró después de que la dosis de Nitisinona se redujo de 1 mg/kg a 0,5 mg/kg dos veces al día. Ningún paciente desarrolló infecciones o sangrado como resultado de los episodios de leucopenia y trombocitopenia. Monitorear los recuentos de plaquetas y glóbulos blancos durante el tratamiento con Nityr.

### Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más graves notificadas durante el tratamiento con Nitisinona fueron trombocitopenia, leucopenia, porfiria y molestias oculares/visuales asociadas con niveles elevados de tirosina. 14 pacientes experimentaron eventos oculares/visuales. La duración de los síntomas varió de 5 días a 2 años. 6 pacientes presentaron trombocitopenia, 3 de los cuales tenían recuentos de plaquetas 30.000/microL o menores. En 4 pacientes con trombocitopenia, los recuentos de

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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

#### Interacciones:

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

Vía de administración: Oral

#### Dosificación y Grupo etario:

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

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

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018008522 emitido mediante Acta No. 21 de 2018, numeral 3.1.5.1 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017180907
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 2017180907

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos realizados al estudio in vivo en el Acta No. 21 de 2018 SEM, numeral 3.1.5.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Nitisinona 10 mg tabletas fabricado por Rivopharm S.A. Suiza frente al producto de referencia Orfadin® 10 mg tabletas fabricado por Apotek Produktion & Laboratorier AB.

De igual manera se recomienda negar los perfiles de disolución comparativos para optar a Bioexención por proporcionalidad de dosis para los productos Nitisinona 2 mg y Nitisinona 5 mg frente al Biolote Nitisinona 10 mg, pues no allegaron la validación analítica de los perfiles de disolución a los 3 pH (1,2, 4,5 y 6,8) y además no se cumple el factor de f2 para las dos concentraciones a pH 1,2

Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar la información farmacológica para nitisinona comprimido 10 mg, únicamente así:

**Composición:**

**Cada comprimido contiene 10 mg de nitisinona**

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### **Forma farmacéutica: Comprimido**

**Indicaciones:** Nitisinona está indicada para el tratamiento de pacientes con diagnóstico confirmado, clínico, genético y paraclínico de tirosinemia tipo 1 (HT1) incluyendo al menos niveles de tirosina y succinil acetona. Este medicamento debe usarse junto con una dieta baja en proteínas, tirosina y fenilalanina.

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

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

**Las madres que reciben Nitisinona no deben amamantar.**

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

**1. Niveles plasmáticos elevados de tirosina, Síntomas oculares, Retraso del Desarrollo y Placas Hiperqueratóticas Nitisinona es un inhibidor de la 4-hidroxifenil-piruvato dioxigenasa, una enzima en la vía metabólica de la tirosina. Por lo tanto, el tratamiento con Nityr puede causar un aumento en los niveles plasmáticos de tirosina en pacientes con HT-1. Mientras tome Nityr mantenga en forma concomitante la reducción en la dieta de tirosina y fenilalanina. No ajuste la dosis de Nityr para disminuir la concentración plasmática de tirosina. Mantenga los niveles plasmáticos de tirosina bajo 500 micromol/L. La restricción inadecuada de la ingesta de tirosina y fenilalanina puede generar aumentos en los niveles plasmáticos de tirosina y niveles más altos de 500 micromol / L pueden generar lo siguiente:**

- **En pacientes tratados con Nitisinona se han reportado síntomas y signos oculares incluyendo úlceras corneales, opacidades corneales, queratitis, conjuntivitis, dolor de ojo y fotofobia.**

**Por lo tanto, antes de iniciar el tratamiento con Nityr se debiera hacer un examen oftalmológico incluyendo el examen slit-lamp. Los pacientes que desarrollan fotofobia, dolor de ojo o signos de inflamación tales como enrojecimiento, hinchazón o ardor de ojos durante el tratamiento con**

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nityr debieran volver a examinarse con el examen slit-lamp y medir inmediatamente las concentraciones plasmáticas de tirosina.

- Grados variables de discapacidad intelectual y retraso en el desarrollo. En aquellos pacientes tratados con Nityr que muestran un cambio abrupto en el estado neurológico, realice una evaluación de laboratorio clínico que incluya la medición de los niveles plasmáticos de tirosina.
- Placas hiperqueratósicas dolorosas en las plantas y las palmas.

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

## 2. Leucopenia y Trombocitopenia severa

En estudios clínicos, los pacientes tratados con otra formulación oral de Nitisinona y restricción dietaria desarrollaron leucopenia transitoria (3%), trombocitopenia (3%) o ambos (1,5%). Un paciente que desarrolló leucopenia y trombocitopenia mejoró después de que la dosis de Nitisinona se redujo de 1 mg/kg a 0,5 mg/kg dos veces al día. Ningún paciente desarrolló infecciones o sangrado como resultado de los episodios de leucopenia y trombocitopenia. Monitorear los recuentos de plaquetas y glóbulos blancos durante el tratamiento con Nityr.

### Riesgo de deterioro cognitivo

#### Reacciones adversas:

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

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes presentaron trombocitopenia, de los cuales 3 tuvieron recuentos de plaquetas 30.000/microL o menores. En 4 pacientes con trombocitopenia, los recuentos de plaquetas regresaron gradualmente a la normalidad (duración hasta 47 días) sin cambio en la dosis de Nitisinona. Ningún paciente desarrolló infecciones o sangrado como resultado de los episodios de leucopenia y trombocitopenia.

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

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

#### Interacciones:

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

#### Interacciones con agentes que interactúan con CYP3A4

Vía de administración: Oral

#### Dosificación y Grupo etario:

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

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

Para pacientes, incluyendo pacientes pediátricos, que tengan dificultad para tragar los comprimidos intactos, Nityr puede ser desintegrada en agua y administrada usando una jeringa. Si los pacientes pueden tragar alimentos semi-sólidos, Nityr puede ser molido y mezclado con puré de manzana. La

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



administración de Nityr con otros líquidos o alimentos no ha sido estudiada y no se recomienda.

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

**Norma Farmacológica: 8.2.7.0.N190**

**Adicionalmente, la Sala recomienda negar el inserto y la información para prescribir puesto que no se ajustan a las interacciones, Precauciones y advertencias conceptuadas en la presente Acta.**

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

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

#### **3.1.6.1. ASERTIA**

Expediente : 20149208  
Radicado : 20181160423  
Fecha : 10/08/2018  
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición:  
Cada Dispositivo Intrauterino (DIU) contiene 52mg de Levonorgestrel

Forma farmacéutica:  
Dispositivo Intrauterino (DIU). Sistema Intrauterino de liberación hormonal- estéril

Indicaciones:  
Anticoncepción en mujeres en edad fértil, entre 18-40 años.  
Menorragia idiopática.  
Profilaxis de la hiperplasia de endometrio.

Contraindicaciones:  
Absolutas:

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto
- Enfermedad maligna del tracto genital
- Hemorragia vaginal anormal no diagnosticada
- Resultados anormales en la citología
- Infecciones del tracto genital.
- Enfermedades de transmisión sexual durante los últimos 12 meses (excepto la vaginitis bacteriana, infección por herpes repetida, hepatitis B).
- Aborto con infecciones durante los últimos 3 meses
- Enfermedad pélvica inflamatoria aguda o recurrente.
- Malformaciones uterinas (congénitas o adquiridas)
- Embarazo conocido o sospecha de embarazo
- Endometritis posparto
- Cervicitis
- Anomalía uterina congénita o adquirida
- Condiciones asociadas con susceptibilidad incrementada a las infecciones
- Enfermedad hepática grave o tumor hepático

Precauciones y advertencias:

- El médico debe aclarar el concepto erróneo del paciente que Eloira/Asertia no protege contra la infección por VIH (SIDA) y otras enfermedades de transmisión sexual.
- Sangrado o manchado entre períodos puede ocurrir durante las primeras semanas después de la inserción. Si continúa o es severo se debe consultar a un médico.
- Se pueden producir calambres después de la inserción, generalmente durante un corto período de tiempo, pero pueden durar varias horas o incluso días. Esto puede aliviarse tomando tabletas analgésicas, usando compresas calientes en el abdomen y/o realizando ejercicio moderado.
- Se debe revisar periódicamente la presencia de los hilos sobresaliendo del cuello uterino, especialmente después de la menstruación. En caso de sospecha de expulsión, consultar al médico.
- Pasados los cinco años de uso, se deberá consultar al médico para continuar con una anticoncepción adecuada.
- Si hay dolor abdominal, dolor durante el coito, infecciones (como gonorrea), secreción anormal, fiebre, escalofríos, consultar a un médico.
- No se recomienda utilizar en mujeres lactando.
- Utilizar con precaución en mujeres que sufran de migraña, migraña focal con pérdida visual asimétrica u otros síntomas que indiquen isquemia cerebral transitoria, cefalea severa, aumento impotente en la tensión arterial o sospecha/confirmación de

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





neoplasia dependiente de hormonas (cáncer de seno), o enfermedad arterial severa previa o activa como infarto del miocardio o embolia.

- Utilizar con cuidado en mujeres con enfermedad cardíaca congénita o valvular que tengan riesgo de endocarditis. Se debe administrar profilaxis antibiótica con la inserción o remoción del DIU.
- Puede afectar la tolerancia a la glucosa. Los pacientes en riesgo deben ser observados.
- Se debe excluir una patología endometrial antes de la inserción del DIU.
- Puede haber un ligero aumento en el riesgo de padecer un evento tromboembólico.
- Si aparece ictericia, se sugiere retirar el DIU.
- Puede haber cambios en la visión o la tolerancia al uso de lentes de contacto. En caso que esto ocurra se deberá contactar con un oftalmólogo.
- Pacientes con antecedentes de depresión pueden recaer

Reacciones adversas:

- Incomodidad durante la colocación: puede causar mareos, debilidad, sangrado o calambres durante la colocación
- Expulsión
- Amenorrea: si dura por más de 6 semanas, se recomienda consultar a un médico.
- Los eventos adversos más comunes consisten en manchado, sangrado o aumento de la descarga vaginal.
- Los primeros meses (3-6 meses) puede ocurrir un patrón menstrual irregular, posteriormente la menstruación se vuelve más corta y leve.
- Muchas mujeres presentan calambres durante y después de la inserción que puede durar hasta 2 semanas.

Las reacciones adversas más frecuentemente asociadas al uso de sistemas hormonales intrauterinos con Levonorgestrel son las siguientes:

- Muy frecuentes ( $> 1/10$ ): Cefalea, Dolor abomino-pélvico, Alteraciones en el patrón y la cantidad del sangrado menstrual, Manchado, Oligomenorrea o amenorrea. Vulvovaginitis y Secreción genital.
- Frecuentes ( $> 1/100 < 1/10$ ): Migraña, Nauseas, Acné, Hirsutismo, Dolor de espalda, Infecciones del aparato genital superior femenino, Quistes ováricos, Dismenorrea, Mastalgia y Expulsión del sistema hormonal intrauterino.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Poco frecuentes ( $> 1/1000 < 1/100$ ): Alopecia
- Raras: ( $> 1/10000 < 1/1000$ ): Perforación uterina.

Este tipo de reacciones adversas por lo general no son serias, son transitorias y no ameritan la suspensión del tratamiento.

#### Interacciones:

Eloira/Asertia es un sistema hormonal intrauterino que contiene una matriz activa de Levonorgestrel, cuyo principal mecanismo de acción es local. Por esta razón no se esperan interacciones medicamentosas sistémicas, asociadas al uso de Eloira/Asertia.

Sin embargo, se debe hacer mención de que el metabolismo de las progestinas se aumenta cuando se hace uso concomitante de medicamentos inductores de la actividad del citocromo p450. A la fecha, no se sabe si la eficacia anticonceptiva de los sistemas hormonales intrauterinos con Levonorgestrel, se llegase a afectar por el consumo de medicamentos inductores del citocromo p450 como anticonvulsivantes (Fenobarbital, Fenitoína o Carbamazepina) o antimicrobianos (Rifampicina, Rifabutina, Nevirapina, Efavirenz).

#### Vía de administración:

Intrauterina por vía vaginal

#### Dosificación y Grupo etario:

La pauta de administración de Levonorgestrel 52 mg, DIU/SIU hormonal, consiste en la inserción intrauterina de 1 dispositivo, en cualquier momento del ciclo, por parte de un profesional de la salud entrenado, que puede permanecer in útero por un periodo de hasta 5 años. Se deben tomar todas las medidas de antisepsia.

Inmediatamente tras la inserción el dispositivo comenzará a proveer protección contra el embarazo.

#### Preparación previa a la inserción:

Antes de insertar Eloira/Asertia, se recomienda que se informe al usuario sobre este método de anticoncepción y el proceso de inserción. Se deben usar técnicas asépticas en todo momento, incluido el uso de equipo y guantes estériles.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Antes de la inserción, la vagina y el cuello uterino deben limpiarse con una solución antiséptica.

El cuello uterino debe visualizarse mediante un espéculo y su labio anterior debe ser agarrado con un tenáculo. La tracción suave en el tenáculo va a tender a reducir el ángulo entre el cuello uterino y la cavidad endometrial y facilitará en gran medida la introducción del DIU. El tenáculo debe permanecer en el cuello uterino a lo largo de la inserción para que la tracción en el cuello uterino se pueda mantener. El DIU debe introducirse en la cavidad endocervical hasta que llegue al fondo.

Procedimiento de inserción:

- Asegurarse de que el brazo vertical del marco esté completamente dentro del tubo de inserción.
- Colocar el paquete sobre una superficie limpia, dura y plana. Abrir parcialmente el empaque plástico desde el extremo marcado como 'ABIERTO' aproximadamente hasta exponer el extremo inferior del tubo de inserción.
- Como se muestra en la Fig.1, mientras se sujeta firmemente el tubo con una mano, se debe tirar de los hilos hasta que los brazos estén doblados dentro del tubo de inserción.

Fijando la brida con una mano, mover el tubo de inserción como se muestra en la Fig. 2. Eloira/Asertia ahora está listo para la inserción. Retirar la cubierta restante del paquete y levantar el tubo cargado, manteniéndolo horizontal para que el marco o tubo no se caiga. Se debe cuidar que el conjunto no toque alguna superficie no estéril que pueda contaminarlo.

Suavemente, introducir Eloira/Asertia a través del canal cervical y avanzar hacia arriba hasta que la brida entre en contacto con el cuello uterino. La brida debe estar en el plano horizontal como se muestra en la Fig. 3.

Sosteniendo el anillo, retirar el tubo de inserción como se muestra en la Fig. 4 para permitir la salida de la brida.

Avanzar el tubo de inserción hasta que la brida toque el cuello uterino de nuevo. Eloira/Asertia ahora está en contacto con el fondo como se muestra en la Fig. 5.

Para liberar el dispositivo completamente del tubo de inserción, sostener firmemente el anillo y retirar el tubo hacia el anillo, como se muestra en la Fig. 6.



Retirar suavemente el anillo primero (sostener el tubo de inserción al quitar el anillo), y luego el tubo de inserción del cuello uterino. Cortar los hilos para que sobresalgan solo 3-4 cm en la vagina como se muestra en la Fig. 7.

Eloira/Asertia debe ser removido por un proveedor de atención médica capacitado. Esto se puede hacer de manera fácil y segura en la clínica y toma solo unos minutos. La eliminación se efectúa tirando suavemente de uno de los hilos expuestos. La fuerza excesiva al tirar de los hilos podría provocar la rotura de éstos. Durante la extracción se pueden presentar calambres o sangrado.

Eloira/Asertia DIU (Dispositivo Intrauterino) /SIUH (Sistema Intrauterino Hormonal) debe estar protegido del calor, la luz del sol, el agua y las descargas mecánicas. Debería ser almacenado debajo de 30 ° C protegido de la luz solar directa y la humedad.

Grupo etario:

Indicado como método anticonceptivo en mujeres en edad fértil entre 18-40 años.

No existe ninguna indicación relevante para el uso de Eloira/Asertia antes de la menarquia y no se ha estudiado en mujeres mayores de 65 años.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181160423

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

- **Allegar el estudio de bioequivalencia in vivo frente al producto de referencia que cubra el periodo de vida útil proyectada para el dispositivo intrauterino según su información 5 años, dando cumplimiento a la resolución 1124 de**

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**2016. Además allegar el protocolo del estudio, el cual debe ser aprobado por el comité de ética.**

- **Allegar la validación de la metodología analítica, tenga en cuenta que el análisis de las muestras debe llevarse a cabo después de la validación del método analítico. Antes del inicio del análisis de las muestras de los sujetos, el desempeño del método bioanalítico debe haber sido verificado; como se establece en la resolución 1124 de 2016 numeral 7.5.**
- **Allegar el formato de presentación y evaluación de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia ASS-RSA-FM079, diligenciado.**
- **Allegar los certificados de análisis de los productos referencia y test, utilizados en el estudio de bioequivalencia. La diferencia máxima permitida entre los dos productos es de 5%.(resolución 1124 numeral 7.3.2).**
- **Allegar el coeficiente de variación de API utilizado para el cálculo del número de voluntarios que participan en el estudio.**
- **Allegar certificado del fabricante del principio activo y el certificado del fabricante del dispositivo intrauterino que contiene el principio activo.**
- **Allegar el certificado de autorización para realizar estudios de bioequivalencia de los centros donde sea realizado el estudio.**
- **Allegar soporte técnico científico de la comparación que realizo entre los productos Eloira y Mirena y citar que agencia sanitaria lo ha aceptado con su respectiva evidencia.**
- **Tenga en cuenta que el informe del estudio de bioequivalencia debe dar cumplimiento a la resolución 1124 de 2016 numeral 7.8**

### **3.1.6.2 DOLPHIN JARABE**

Expediente : 20153490  
Radicado : 20181223692  
Fecha : 30/10/2018  
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud  
es de todos

Minsalud

**Composición:**

Cada 100 mL de Jarabe contienen:

3.333g de Acetaminofén

133.3mg de Fenilefrina HCl

39.50mg 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. Para los niños, la dosis no debe superar los 40 mg /Kg por día, repartido en concentraciones que no proporcionen más de 10 mg/Kg por toma. Cuando el niño requiera una dosis cada 4 horas, la dosis total por día puede ser hasta los 60 mg/Kg, sin superar la misma. 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 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

Acta No. 04 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)







glutación, 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 anormalidades 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.

Fenilefrina, signos de sobredosis: taquicardia, palpitations, cefalea, hormigueo en manos y pies, vómitos. Pueden aparecer como efectos secundarios: mareos, nerviosismo, temblor, disnea, debilidad no habitual.

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.

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.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

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 8 horas.

Condición de venta:  
Venta Libre

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

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

Acta No. 04 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

**justificar la concentración y posología propuesta para el principio activo Cetirizina dado que supera la dosis diaria máxima recomendada.**

**3.1.6.3. BETAHISTINA TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 48MG  
BETAHISTINA TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 32MG**

Expediente : 20153711  
Radicado : 20181226859  
Fecha : 02/11/2018  
Interesado : Farma De Colombia S.A.S

Composición:

Cada comprimido contiene 26mg de Betahistina Diclorhidrato

Forma farmacéutica:

Tabletas de liberación prolongada

Indicaciones:

Vértigo de origen vestibular, Vértigo periférico, Vértigo posicional benigno, Síndrome de meniere

Contraindicaciones:

Alergia conocida al medicamento o a cualquiera de sus componentes. Feocromocitoma. Pacientes con úlcera péptica activa.

Precauciones y advertencias:

Los pacientes con asma bronquial deben tratarse con precaución. También se aconseja precaución en pacientes con historia de úlcera péptica. No se recomienda su administración durante el embarazo, a menos que sea absolutamente indispensable y siempre bajo estricto control médico. La administración concomitante con antihistamínicos puede disminuir la efectividad de la Betahistina. Debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática.

Reacciones adversas:

Dentro de los eventos adversos reportados se pueden encontrar: Sincope, enrojecimiento, prurito, erupciones de la piel, náuseas, vómito, dolor abdominal,

Acta No. 04 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

diarrea, cefalea, fatiga, insomnio, mareo, visión borrosa, aumento en la frecuencia urinaria y broncoespasmo. Los más frecuentes son de índole gastrointestinal.

Interacciones:

Basados en datos de estudios “in vitro indican una inhibición del metabolismo de la betahistina por drogas que inhiben monoaminaoxidasa

(MAO), (por ejemplo, la selegilina).

Como la betahistina es un análogo de la histamina, una interacción con anti-histamínicos puede, afectar la eficacia de estos medicamentos.

Vía de administración:

Oral

Dosificación y Grupo etario:

Las dosis recomendadas de Betahistina tabletas de liberación prolongada para adultos varían de 32-48 mg por día.

Las tabletas de liberación prolongada deben ser tomados una vez al día, aproximadamente a la misma hora.

La dosis debe ser individualmente adaptada de acuerdo con la respuesta terapéutica. Betahistina tabletas de liberación prolongada no está indicado en menores de 18 años, debido a que la información sobre seguridad y eficacia es insuficiente.

La duración del tratamiento será por el tiempo que el médico lo considere necesario y/o hasta la desaparición de los síntomas vertiginosos

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

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

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

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### 3.1.6.4. ALPHALAN ®

Expediente : 20147360  
Radicado : 20181131296 / 20181232257  
Fecha : 13/11/2018  
Interesado : AL PHARMA S.A.

Composición:  
Cada mL contiene 50mg de Melfalan Clorhidrato

Forma farmacéutica:  
Polvo Liofilizado Para Reconstituir A Solución Inyectable

Indicaciones: Tratamiento del mieloma, y del adenocarcinoma ovárico avanzado, carcinoma avanzado de mama, Retinoblastoma, melanoma maligno y sarcoma localizado en tejido blando.

Contraindicaciones:  
Hipersensibilidad al medicamento. Adminístrese con precaución a pacientes con falla renal debido a que pueden presentar supresión medular urémica, embarazo, uso concomitante con otros medicamentos o procedimientos que deprima la médula ósea.

Precauciones y advertencias:

Precauciones:

Generales: en todos los casos en que el uso de Melfalán para la inyección se considere para la quimioterapia, el médico debe evaluar la necesidad y la utilidad del fármaco contra el riesgo de eventos adversos. Melfalán se debe utilizar con la precaución extrema en los pacientes cuya reserva de la médula pudo haber sido comprometida por la irradiación o la quimioterapia previa. La reducción de la dosis debe ser considerada en pacientes con insuficiencia renal Insuficiencia recibiendo IV Melfalán. En un ensayo, aumento La supresión de la médula ósea se observó en pacientes con los niveles BUN  $\geq 30$  mg/dL. Una reducción del 50% con el IV Melfalán. La dosis redujo la incidencia severa de la médula ósea, la supresión en la última parte de este estudio. Se debe evitar la administración de vacunas vivas a pacientes inmunocomprometidos.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Advertencias:** Melfalan inyectable puede causar los daños en el tejido debido a extravasación, por consiguiente, no debe administrarse por inyección directa en una vena periférica. Se recomienda que el Melfalán para inyección debe administrarse inyectando lentamente en una vía rápida de infusión intravenosa a través de un puerto de inyección, o a través de una vía central.

El Ajuste y dosificación de Melfalán, debe ser administrado cuidadosamente bajo supervisión de médicos experimentados que están familiarizados con las acciones del medicamento y las posibles complicaciones derivadas de su uso.

Al igual que con otros medicamentos con mostaza nitrogenada, la dosificación excesiva produce una marcada supresión de médula ósea. La supresión de la Médula ósea es la toxicidad más importante asociada con Melfalán para Inyección en la mayoría de los pacientes. Por lo tanto, la las siguientes pruebas se deben realizar al comienzo de la terapia y antes de cada dosis posterior de Melfalán para Inyección: los recuentos sanguíneos son esenciales para determinar la dosis óptima y para evitar la toxicidad Ajuste de dosis sobre la base de sangre cuenta en el nadir y día de tratamiento debe ser considerado.

Las reacciones de hipersensibilidad que incluyen anafilaxia tienen ocurrir en aproximadamente el 2% de los pacientes que recibieron el Formulación IV. Estas las reacciones usualmente ocurren después de múltiples cursos de tratamiento.

El tratamiento es sintomático. La infusión debe ser terminado inmediatamente, seguido por la administración de expansores de volumen, agentes presores, corticosteroides o antihistamínicos a discreción del médico. Si se produce una reacción de hipersensibilidad a Melfalán intravenoso u oral no debe ser readministrado ya que la hipersensibilidad también se han reportado reacciones con Melfalán oral.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad adecuados y bien controlados en animales. Sin embargo, la administración intraperitoneal del (IP) de Melfalán en ratas (5,4 a 10,8 mg/m<sup>2</sup>) y en ratones (2,25 a 4,5 mg/m<sup>2</sup>) 3 veces por semana para 6 meses seguidos por 12 meses de la observación de la poste-dosis producido el sarcoma peritoneal y los tumores del pulmón, respectivamente.

**Mutagenesis:** Se ha mostrado que Melphalan causa cromátida o daño del cromosoma en en seres humanos. La administración intramuscular de Melfalan en 6 y 60 mg/m<sup>2</sup>

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





produjo aberraciones estructurales del cromátida y de los cromosomas en las células de la médula de ratas Wistar.

Deterioro de la fertilidad: Melfalán causa la supresión de la función ovárica en mujeres premenopáusicas, dando como resultado amenorrea en un número significativo de pacientes. La supresión testicular reversible e irreversible también se ha divulgado.

Embarazo: la categoría D. Melfalán del embarazo puede causar daño fetal cuando está administrado a una mujer embarazada. Mientras que los estudios animales adecuados de no se han conducido con el intravenoso Melfalán, oral (6 a 18 mg/m<sup>2</sup>/Day por 10 días) y la administración del IP (18 mg/m<sup>2</sup>) en ratas era embriofetal y teratogénicos.

Las malformaciones resultantes del Melfalán incluyen alteraciones del cerebro (subdesarrollo, deformación, meningocele y encefalocele) y ojos (anoftalmia y microftalmos), reducción de la mandíbula y la cola, así como hepatocele (exomfalia). No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

Reacciones adversas:

La siguiente información sobre reacciones adversas se basa en datos de la administración oral y de Melfalán IV como agente único, usando varios programas de dosis diferentes para tratamiento de una gran variedad de tumores malignos.

Hematológico: el efecto secundario más común es la supresión de la médula ósea que conduce a leucopenia, trombocitopenia y anemia. Los recuentos de glóbulos blancos y nódulos de plaquetas generalmente ocurren de 2 a 3 semanas después del tratamiento, con recuperación en 4 a 5 semanas después del tratamiento. Se ha informado una falla irreversible de la médula ósea.

Gastrointestinal: alteraciones gastrointestinales como náuseas y vómitos, diarrea y ulceración oral con poca frecuencia. Trastornos hepáticos que van desde un hígado anormal, pruebas funcionales a manifestaciones clínicas como la hepatitis e ictericia han sido reportadas. Enfermedad Hepático veno-oclusivo ha sido reportada.

Hipersensibilidad: reacciones de hipersensibilidad aguda incluida la anafilaxia se informó en el 2,4% de 425 pacientes recibiendo Melphalan para inyección en mieloma. Estas reacciones se caracterizaron por urticaria, prurito, edema, erupciones en la piel, y en algunos pacientes, taquicardia, broncoespasmo, disnea e hipotensión.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Estos pacientes parecían responder a tratamiento con antihistamínicos y corticosteroides. Si se produce una reacción de hipersensibilidad a Melfalán intravenoso u oral no debe ser readministrado ya que la hipersensibilidad también se ha reportado reacciones con Melfalán oral. El paro cardíaco también se ha informado raramente en asociación con tales informes.

Varios: otras reacciones adversas informadas incluyen hipersensibilidad cutánea, ulceración de la piel en el lugar de la inyección, necrosis de piel que rara vez requiere injerto de piel, erupciones maculopapulares, vasculitis, alopecia, anemia hemolítica, alérgica reacción, fibrosis pulmonar (incluidos los desenlaces fatales) y neumonitis intersticial. Elevación temporal significativa de la urea en sangre se ha visto en las primeras etapas de la terapia en pacientes con daño renal subjetivo y transitorio, sensación de calor y / u hormigueo.

#### Interacciones:

Interacciones Medicamentosas: el desarrollo de insuficiencia renal No ha sido reportado en pacientes tratados con una sola Dosis de IV Melfalán, seguido de dosis orales estándar de ciclosporina el cisplatino puede afectar la cinética del Melfalán por inducir disfunción renal y posteriormente alterar la depuración de Melfalán.

El Melfalán IV también puede reducir el umbral de toxicidad pulmonar BCNU. Cuando se administran simultáneamente ácido Nalidíxico y Melfalán intravenoso, se ha informado que la incidencia de enterocolitis necrótica hemorrágica severa aumenta en pacientes pediátricos

#### Vía de administración:

Intravenosa

#### Dosificación y Grupo etario:

##### Dosificación y administración:

La dosis intravenosa habitual es de 16 mg / m<sup>2</sup>. Se debe considerar la reducción de la dosis de hasta 50% en pacientes con insuficiencia renal (BUN  $\geq$ 30 mg / dL). El medicamento se administra como una única infusión durante 15 a 20 minutos. El Melfalán se administra a intervalos de 2 semanas por 4 dosis, luego, después de una recuperación adecuada de la toxicidad, a intervalos de 4 semanas. La evidencia disponible sugiere que entre un tercio y la mitad de los pacientes con mieloma múltiple muestran una respuesta favorable al medicamento. La experiencia con Melfalán oral sugiere que se deben administrar ciclos repetidos, ya que la mejoría puede continuar lentamente durante muchos meses, y el beneficio máximo se puede

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



perder si el tratamiento se abandona prematuramente. Debe considerarse el ajuste de la dosis en función del recuento de células sanguíneas en el nadir y el día de tratamiento

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. 2018012289 emitido mediante Acta No. 26 emitido mediante Acta No. 26 de 2018, numeral 3.1.6.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181131296

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no allega información clínica que sustente la indicación retinoblastoma, la Sala ratifica el concepto del Acta No. 26 de 2018 SEM, numeral 3.1.6.1., y recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado número 20181232257 para el producto de la referencia.

### 3.1.6.5. IBUPROFENO 4mg/ mL

Expediente : 20155743  
Radicado : 20181008592  
Fecha : 13/12/2018  
Interesado : B. Braun Melsungen A.G.

Composición:  
Cada mL contiene 4mg de Ibuprofeno

Forma farmacéutica:  
Solución estéril

Indicaciones:  
Ibuprofeno está indicado en adultos para el tratamiento sintomático a corto plazo del dolor moderado agudo y el tratamiento sintomático a corto plazo de la fiebre, cuando desde el punto de vista clínico esté justificada la administración por vía intravenosa o cuando no sean posibles otras vías de administración.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Contraindicaciones:**

Último trimestre del embarazo

**Advertencias:**

Por tanto, se debe vigilar estrechamente a los pacientes que padezcan trastornos de la coagulación o que vayan a someterse a una intervención quirúrgica.

Cuando se use inmediatamente después de una cirugía mayor, se debe efectuar una supervisión médica especial. Durante la administración prolongada de Ibuprofeno se deben comprobar periódicamente los parámetros hepáticos, la función renal y los recuentos sanguíneos.

**Precauciones:**

- Concentraciones sanguíneas de nitrógeno ureico y concentración sérica de creatinina y potasio (pueden aumentar)
  - En pruebas de la función hepática: aumento de los valores de transaminasas
- Precauciones sobre los excipientes. Este medicamento contiene 15,56 mmol (358 mg) de sodio por frasco, lo que debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

**Reacciones adversas serias**

Tipo RAM: Necrosis papilar renal

Frecuencia: Rara

Descripción: Daño del tejido renal (necrosis papilar), en especial en el tratamiento prolongado, aumento de la concentración sérica de ácido úrico.

**Reacciones adversas no serias**

Tipo RAM: Hematoma

Frecuencia: Desconocido

Descripción: Reacciones en el lugar de inyección, como hinchazón, hematoma o sangrado.

**Interacciones:**

Tipo: Medicamento

Descripción: Extractos de plantas. Ginkgo biloba puede potenciar el riesgo de hemorragia cuando se administra simultáneamente con AINE.

**Dosificación**

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud  
es de todos

Minsalud

Grupo etario: Adultos (20-59 AÑOS)

Cantidad: 400

Unidad de medida: mg

Cada: 6

Unidad de tiempo: Hora(s)

Vía de administración: Intravenosa

Indicaciones especiales: Perfusión

Condición de venta:

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto versión 1

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

**Composición:** Cada mL contiene 4 mg de Ibuprofeno

**Forma farmacéutica:** Solución estéril

**Indicaciones:**

**Ibuprofeno está indicado en adultos para el tratamiento sintomático a corto plazo del dolor moderado agudo y el tratamiento sintomático a corto plazo de la fiebre, cuando desde el punto de vista clínico esté justificada la administración por vía intravenosa o cuando no sean posibles otras vías de administración.**

**Contraindicaciones:**

**Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los componentes  
Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass)**

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Último trimestre del embarazo

### Advertencias:

Por tanto, se debe vigilar estrechamente a los pacientes que padezcan trastornos de la coagulación o que vayan a someterse a una intervención quirúrgica.

Cuando se use inmediatamente después de una cirugía mayor, se debe efectuar una supervisión médica especial. Durante la administración prolongada de Ibuprofeno se deben comprobar periódicamente los parámetros hepáticos, la función renal y los recuentos sanguíneos.

### Precauciones:

- Concentraciones sanguíneas de nitrógeno ureico y concentración sérica de creatinina y potasio (pueden aumentar)
  - En pruebas de la función hepática: aumento de los valores de transaminasas
- Precauciones sobre los excipientes. Este medicamento contiene 15,56 mmol (358 mg) de sodio por frasco, lo que debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

### Reacciones adversas serias

Tipo RAM: Necrosis papilar renal

Frecuencia: Rara

Descripción: Daño del tejido renal (necrosis papilar), en especial en el tratamiento prolongado, aumento de la concentración sérica de ácido úrico.

### Reacciones adversas no serias

Tipo RAM: Hematoma

Frecuencia: Desconocido

Descripción: Reacciones en el lugar de inyección, como hinchazón, hematoma o sangrado.

### Interacciones:

Tipo: Medicamento

Descripción: Extractos de plantas. Ginkgo biloba puede potenciar el riesgo de hemorragia cuando se administra simultáneamente con AINE.

### Dosificación

Grupo etario: Adultos (20-59 AÑOS)

Acta No. 04 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

**Cantidad: 400**  
**Unidad de medida: mg**  
**Cada: 6**  
**Unidad de tiempo: Hora(s)**

**Vía de administración: Intravenosa**

**Indicaciones especiales: Perfusión**

**Condición de venta: Con fórmula médica de uso intrahospitalario.**

**Norma farmacológica: 19.4.0.0.N10**

**Adicionalmente, la Sala considera que el Inserto, debe presentarse junto con la solicitud de registro sanitario ajustado al presente concepto.**

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

### **3.1.6.6. NEUMOTROPIO**

Expediente : 20132185  
Radicado : 2017118277 / 20181216138  
Fecha : 22/10/2018  
Interesado : Exeltis S.A.S.

Composición: Cada cápsula dura con polvo para inhalación contiene 15.6 microgramos de bromuro de tiotropio, equivalente a 13 microgramos de tiotropio.

La dosis liberada es de 10 microgramos de tiotropio por cápsula.

Indicaciones:

Tiotropio está indicado como tratamiento de mantenimiento broncodilatador para aliviar los síntomas en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Acta No. 04 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)





**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al principio activo bromuro de tiotropio, a la atropina o sus derivados, p.ej. ipratropio u oxitropio, o a alguno de los excipientes, incluyendo la lactosa monohidrato que contiene proteínas de la leche de vaca.

**Precauciones y advertencias:**

El bromuro de tiotropio, como broncodilatador de mantenimiento de administración una vez al día, no debería ser utilizado para el tratamiento inicial de los episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como tratamiento de rescate.

Después de la administración de bromuro de tiotropio polvo para inhalación, pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad inmediata.

Dada su actividad anticolinérgica, el bromuro de tiotropio debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga (ver sección 4.8).

Al igual que otros medicamentos inhalados, puede causar broncoespasmo paradójico con un incremento inmediato de sibilancias y dificultad para respirar tras la inhalación. El broncoespasmo paradójico responde frente a un broncodilatador de acción rápida y debe tratarse inmediatamente. Se debe interrumpir el uso de Tiotropio inmediatamente, examinar al paciente y administrar un tratamiento alternativo, si es necesario.

El tiotropio se debe utilizar con precaución en pacientes con infarto de miocardio reciente, hace menos de 6 meses; cualquier arritmia inestable o que ponga en riesgo la vida; arritmia cardíaca que requiera intervención o un cambio en el tratamiento farmacológico; hospitalización debido a fallo cardíaco (New York Heart Association (NYHA) Clase III o IV) en el año previo. Estos pacientes se excluyeron de los ensayos clínicos y pueden verse afectados por el mecanismo de acción anticolinérgico.

En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina  $\leq 50$  ml/min), el bromuro de tiotropio sólo debe utilizarse si el beneficio esperado supera el riesgo potencial, ya que la concentración plasmática aumenta cuando la función renal está disminuida. No existe experiencia a largo plazo en pacientes con insuficiencia renal grave.

Debe advertirse a los pacientes que eviten la introducción del polvo del medicamento en los ojos. Se les debe indicar que ello puede provocar o empeorar un glaucoma de ángulo estrecho, dolor o molestia ocular, visión borrosa transitoria, halos visuales o imágenes coloreadas, junto con enrojecimiento ocular por congestión de la conjuntiva

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



y edema de la córnea. Si aparece cualquier combinación de estos síntomas oculares, los pacientes deben interrumpir el uso de bromuro de tiotropio y consultar inmediatamente un especialista.

La sequedad de boca, observada con el tratamiento anticolinérgico, a largo plazo puede asociarse con caries dental.

El bromuro de tiotropio no debe utilizarse con una frecuencia superior a una vez al día.

Cada cápsula contiene 18 mg de lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben usar este medicamento.

Puede provocar reacciones alérgicas en pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca

Reacciones adversas:

Muchas de las reacciones adversas listadas pueden atribuirse a las propiedades anticolinérgicas del bromuro de tiotropio.

Las frecuencias asignadas a las reacciones adversas que se listan a continuación se basan en las tasas de incidencia bruta de las reacciones adversas (es decir, acontecimientos atribuidos a bromuro de tiotropio) observadas en el grupo tratado con tiotropio (9.647 pacientes) obtenidas de un conjunto de 28 ensayos clínicos controlados con placebo, con periodos de tratamiento de 4 semanas a cuatro años.

La frecuencia se define utilizando el siguiente convenio:

Muy frecuentes ( $> 1/10$ ); frecuentes ( $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $> 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raras ( $> 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por Órganos y Sistemas /Término preferente MedDRA	Frecuencia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Deshidratación	No conocida

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<u>Trastornos del sistema nervioso</u> Mareo Cefalea Alteraciones del gusto Insomnio	Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Rara
<u>Trastornos oculares</u> Visión borrosa Glaucoma Aumento de la presión intraocular	Poco frecuente Rara Rara
<u>Trastornos cardiacos</u> Fibrilación auricular Taquicardia supraventricular Taquicardia Palpitaciones	Poco frecuente Rara Rara Rara
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u> Faringitis Disfonía Tos Broncoespasmo Epistaxis Laringitis Sinusitis	Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Rara Rara Rara Rara
<u>Trastornos gastrointestinales</u> Sequedad de boca Reflujo gastroesofágico Estreñimiento Candidiasis orofaríngea Obstrucción intestinal, incluyendo íleo paralítico Gingivitis Glositis Disfagia Estomatitis Náuseas Caries dental	Frecuente Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Rara Rara Rara Rara Rara Rara No conocida

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, trastornos del sistema inmunológico</u> Exantema Urticaria Prurito Hipersensibilidad (incluyendo reacciones inmediatas) Angioedema Reacción anafiláctica Infección cutánea, úlcera cutánea Sequedad de piel	Poco frecuente Rara Rara Rara Rara No conocida No conocida No conocida
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u> Tumefacción de las articulaciones	No conocida
<u>Trastornos renales y urinarios</u> Disuria Retención de orina	Poco frecuente Poco frecuente

### Reacciones alérgicas

El excipiente lactosa puede contener trazas de las proteínas de la leche que puede provocar reacciones alérgicas en pacientes con hipersensibilidad grave o con alergia a la proteína de la leche de vaca.

Se debe interrumpir el uso del bromuro de tiotropio inmediatamente si se produce una reacción de hipersensibilidad o reacción alérgica. El paciente debe ser tratado de la manera habitual.

### Broncoespasmo paradójico

Al igual que con otros medicamentos inhalados, puede provocar broncoespasmo paradójico con un incremento repentino de las sibilancias y dificultad para respirar inducidos por la inhalación. El broncoespasmo paradójico responde frente a un broncodilatador de acción rápida y debe tratarse inmediatamente. Se debe interrumpir el uso de bromuro de tiotropio inmediatamente, examinar al paciente y administrar un tratamiento alternativo, si es necesario.

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En ensayos clínicos controlados, las reacciones adversas observadas generalmente fueron efectos adversos anticolinérgicos como la sequedad de boca, que ocurrió en aproximadamente un 4% de los pacientes.

En 28 ensayos clínicos, la sequedad de boca provocó el abandono en 18 de los 9.647 pacientes tratados con tiotropio (0,2%).

Reacciones adversas graves relacionadas con los efectos anticolinérgicos incluyen glaucoma, estreñimiento y obstrucción intestinal, incluyendo íleo paralítico así como retención de orina.

Otra población especial

Con la edad pueden aumentar los efectos anticolinérgicos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

Interacciones:

Aunque no se han llevado a cabo estudios formales de interacción con otros fármacos, bromuro de tiotropio polvo para inhalación ha sido utilizado conjuntamente con otros medicamentos sin evidencia clínica de interacciones. Estos fármacos incluyen los broncodilatadores simpaticomiméticos, metilxantinas y corticoides orales e inhalados, utilizados habitualmente para el tratamiento de la EPOC.

El uso de agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada (LABA) o corticosteroides inhalados (ICS) no se ha visto que altere la exposición a tiotropio.

La administración simultánea de bromuro de tiotropio con otros anticolinérgicos no ha sido estudiada y, por tanto, no se recomienda.

Vía de administración:

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





## Vía inhalatoria

### Dosificación y Grupo etario:

#### Dosis recomendada

Adultos de 18 años de edad y mayores:

Inhalación del contenido de una cápsula mediante el inhalador Zephir, una vez al día y a la misma hora. No debe superarse la dosis recomendada.

La dosis liberada de una cápsula (10 microgramos) es suficiente y es la dosis estándar para el tratamiento con Tiotropio.

Las cápsulas de Tiotropio son para inhalación exclusivamente, y no deben ingerirse. Las cápsulas de Tiotropio sólo deben inhalarse con el inhalador Zephir.

### Poblaciones especiales

Los pacientes de edad avanzada pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada.

Los pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina  $> 50$  ml/min) pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada. Para pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina  $\leq 50$  ml/min).

Los pacientes con insuficiencia hepática pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada.

### Población pediátrica

Tiotropio no debe utilizarse en niños o adolescentes menores de 18 años. No se ha establecido la seguridad y eficacia. No se dispone de datos.

No existe un uso relevante para el bromuro de tiotropio en población pediátrica para la indicación de EPOC.

No se ha establecido la seguridad y eficacia del bromuro de tiotropio en niños y adolescentes menores de 18 años con fibrosis quística. No se dispone de datos.

### Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Acta No. 04 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. 2017118277 emitido mediante Acta No. 21 de 2018, numeral 3.1.6.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inseto versión Mayo 2016
- Información para rprescribir versión Mayo 2016

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

### 3.1.9. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN

#### 3.1.9.1 ATRIPLA® TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20053230  
Radicado : 20181222264  
Fecha : 29/10/2018  
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 300mg de Tenofovir Disoproxil Fumarato + 200mg de Emtricitabina + 600mg de Efavirenz

Forma farmacéutica:

Tableta recubierta

Indicaciones:

Atripla® está indicado para tratamiento único o en asociación con otros antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (vih-1) en adultos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad

Atripla está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa, previamente demostrada (por ejemplo, síndrome de stevens-johnson,

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



eritema multiforme o erupciones cutáneas tóxicas) al efavirenz, un componente de atripla.

#### Fármacos contraindicados

La administración concomitante de atripla con voriconazol está contraindicada. El efavirenz, un componente de atripla, reduce significativamente las concentraciones plasmáticas de voriconazol, y la administración concomitante puede disminuir la eficacia terapéutica del voriconazol. Asimismo, el voriconazol aumenta significativamente las concentraciones plasmáticas de efavirenz, lo que puede aumentar el riesgo de efectos adversos asociados al efavirenz. Debido a que atripla es un medicamento de combinación de dosis fijas, la dosis de efavirenz no puede modificarse.

#### Advertencias y precauciones:

- pacientes con infección concomitante por el vih-1 y el vhb
- interacciones con medicamentos
- administración concomitante con productos relacionados
- prolongación del intervalo qtc
- síntomas psiquiátricos
- síntomas del sistema nervioso
- nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal
- posible riesgo para la función reproductora
- erupción cutánea
- hepatotoxicidad
- efectos óseos del tenofovir df
- convulsiones
- síndrome de reconstitución inmune
- redistribución de la grasa.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas.
- Modificación de interacciones
- Inserto versión CO-OCT18-US-JUL 18
- Información para prescribir versión CO-OCT18-US-JUL 18

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nueva dosificación:

Pruebas antes de iniciar el tratamiento con ATRIPLA y durante su administración  
Antes del inicio o al momento de iniciar el tratamiento con ATRIPLA, los pacientes deben realizarse análisis para detectar la infección por el virus de la hepatitis B.

Antes de iniciar el uso de ATRIPLA y durante su administración, conforme a un cronograma clínicamente adecuado, se debe evaluar la creatinina sérica, la depuración calculada de creatinina, la glucosuria y la proteinuria en todos los pacientes. En los pacientes con enfermedad renal crónica, también debe evaluarse el fósforo sérico.

Se debe controlar la función hepática antes y durante el tratamiento con ATRIPLA.

Antes de iniciar el tratamiento con Atripla, las mujeres con capacidad de concebir deben realizarse una prueba de embarazo.

Posología recomendada

ATRIPLA es un producto que combina tres fármacos en dosis fijas: 600 mg de efavirenz (EFV), 200 mg de emtricitabina (FTC) y 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato (TDF).

Adultos: la posología recomendada de Atripla es una tableta, tomada una vez al día por vía oral, con el estómago vacío. La administración al acostarse puede mejorar la tolerabilidad de los síntomas del sistema nervioso.

Uso pediátrico: no se recomienda el uso de Atripla en los pacientes menores de 18 años.

No se recomienda en pacientes con disfunción renal moderada o grave

No se recomienda administrar Atripla a los pacientes con disfunción renal moderada o grave (depuración calculada de creatinina inferior a 50 mL/min).

No se recomienda en pacientes con disfunción hepática de moderada a grave

No se recomienda el uso de Atripla en pacientes con disfunción hepática de moderada a grave (Child Pugh B o C).

Ajuste posológico con la rifampicina

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si se administra Atripla concomitantemente con rifampicina a pacientes que pesan 50 kg o más, se debe tomar una sola tableta de Atripla una vez al día seguido de una dosis adicional de 200 mg al día de efavirenz.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Atripla está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa, previamente demostrada (por ejemplo, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme o erupciones cutáneas tóxicas) al efavirenz, un componente de Atripla

La administración concomitante de Atripla con voriconazol o elbasvir/grazoprevir está contraindicada

Advertencias y precauciones:

- Exacerbación aguda grave de la hepatitis B en pacientes con infección concomitante por el VIH-1 y el VHB
- Erupción cutánea
- Hepatotoxicidad
- Riesgo de reacciones adversas o pérdida de la respuesta virológica debido a interacciones farmacológicas
- Síntomas psiquiátricos
- Síntomas del sistema nervioso
- Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal
- Toxicidad embriofetal
- Pérdida de masa ósea y defectos de mineralización
- Convulsiones
- Síndrome de reconstitución inmune
- Redistribución de la grasa”

Exacerbación aguda grave de la hepatitis B en pacientes con infección concomitante por el VIH-1 y el VHB

Todos los pacientes deben realizarse una prueba para detectar la presencia de infección crónica por el VHB al iniciar el tratamiento antirretroviral o con anterioridad.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado casos de exacerbación aguda y grave de la hepatitis B (p. ej., descompensación hepática e insuficiencia hepática) en los pacientes infectados de forma concomitante por el VHB y el VIH-1 que han suspendido la administración de FTC o TDF, dos de los componentes de Atripla. Se debe vigilar rigurosamente a los pacientes que estén infectados de forma concomitante por el VIH-1 y el VHB, con seguimiento clínico y de laboratorio durante por lo menos varios meses después de interrumpir el tratamiento con Atripla. Si fuese conveniente, puede estar justificado el inicio del tratamiento contra la hepatitis B, especialmente en pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, ya que la exacerbación de la hepatitis después del tratamiento puede causar descompensación e insuficiencia hepáticas.

### Erupción cutánea

En ensayos clínicos controlados, el 26 % (266/1008) de los pacientes adultos tratados con 600 mg de EFV presentó erupción cutánea de aparición nueva, en comparación con el 17 % (111/635) de aquellos tratados en los grupos de control. Se produjo erupción cutánea asociada con ampollas, descamación húmeda o ulceración en el 0,9 % (9/1008) de los pacientes tratados con EFV. La incidencia de erupción cutánea de grado 4 (p. ej., eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson) en los pacientes adultos tratados con EFV en todos los ensayos y programas de acceso ampliado fue del 0,1 %. Las erupciones cutáneas son generalmente erupciones maculopapulosas de leves a moderadas que se producen en las primeras 2 semanas después del inicio del tratamiento con EFV (la mediana del tiempo hasta la aparición de la erupción en los adultos fue de 11 días) y, en la mayoría de los pacientes que continúan el tratamiento con EFV, la erupción cutánea se resuelve en el plazo de 1 mes (mediana de la duración: 16 días). En los ensayos clínicos con adultos, la tasa de suspensión a causa de una erupción cutánea fue del 1,7 % (17/1008). La administración de ATRIPLA puede reiniciarse en los pacientes que interrumpen el tratamiento a causa de una erupción. ATRIPLA deberá suspenderse en los pacientes que presenten erupción cutánea grave asociada con ampollas, descamación, afectación de las mucosas o fiebre. La administración de antihistamínicos y/o corticoesteroides adecuados puede mejorar la tolerabilidad y acelerar la resolución de la erupción. En el caso de pacientes que han sufrido una reacción cutánea potencialmente mortal (p. ej., síndrome de Stevens Johnson), se debe considerar un tratamiento alternativo.

La experiencia con el EFV es limitada en pacientes que suspendieron el uso de otros antirretrovirales de la clase de los INNRT. Diecinueve pacientes que suspendieron el uso de nevirapina a causa de una erupción cutánea han recibido tratamiento con EFV. Nueve de estos pacientes presentaron erupción cutánea de leve a moderada mientras





recibían tratamiento con EFV, y dos de estos pacientes suspendieron el tratamiento a causa de la erupción.

#### Hepatotoxicidad

Se han notificado casos de hepatitis posteriores a la comercialización, que incluyen hepatitis fulminante con progresión a insuficiencia hepática que requirieron trasplante o produjeron la muerte, en los pacientes tratados con EFV, un componente de Atripla. Entre los informes se incluyen pacientes con enfermedad hepática subyacente, incluida la infección concomitante con hepatitis B o C, y pacientes sin enfermedad hepática preexistente ni otros factores de riesgo identificables.

No se recomienda el uso de Atripla en pacientes con disfunción hepática moderada o grave. Se recomienda un control minucioso en los pacientes con disfunción hepática leve que reciban Atripla.

Se recomienda un control de las enzimas hepáticas antes y durante el tratamiento en todos los pacientes. Debe considerarse suspender el uso de Atripla en pacientes con aumentos persistentes de transaminasas séricas que superen cinco veces el límite superior del intervalo normal.

Debe suspenderse el uso de Atripla si el aumento de las transaminasas séricas está acompañado de signos o síntomas clínicos de hepatitis o descompensación hepática.

Riesgo de reacciones adversas o pérdida de la respuesta virológica debido a interacciones farmacológicas

El uso concomitante de Atripla y otros medicamentos puede ocasionar interacciones farmacológicas posiblemente significativas, algunas de las cuales pueden provocar lo siguiente:

- Pérdida del efecto terapéutico del fármaco concomitante o de Atripla, y posible desarrollo de resistencia.
- Posible reacción adversa clínicamente significativa a raíz de exposiciones más altas a Atripla o al fármaco concomitante.

La prolongación del intervalo QTc se ha observado con el uso de EFV. Considere alternativas a Atripla cuando se administra de forma concomitante con algún fármaco con un riesgo conocido de Torsade de Pointes o cuando se administra a pacientes con mayor riesgo de Torsade de Pointes.

Consulte en la tabla 3 los pasos a seguir para prevenir o tratar estas interacciones farmacológicas significativas, tanto las posibles como las conocidas, incluidas las

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



recomendaciones posológicas. Deben tenerse en cuenta las posibles interacciones farmacológicas antes y durante el tratamiento con Atripla, además de revisar los medicamentos concomitantes durante la administración de Atripla.

### Síntomas psiquiátricos

En los pacientes tratados con EFV, un componente de Atripla, se han notificado experiencias adversas psiquiátricas graves. En estudios controlados de 1008 pacientes tratados con regímenes que contienen EFV durante una media de 2,1 años y de 635 pacientes tratados con regímenes de referencia durante una media de 1,5 años, la frecuencia (independientemente de la causalidad) de los eventos psiquiátricos graves y específicos entre los pacientes que recibieron EFV o regímenes de referencia, respectivamente, fueron: depresión grave (2,4 %, 0,9 %), ideas de suicidio (0,7 %, 0,3 %), intentos de suicidio no fatales (0,5 %, 0 %), conducta agresiva (0,4 %, 0,5 %), reacciones paranoides (0,4 %, 0,3 %) y reacciones maníacas (0,2 %, 0,3 %). Cuando los síntomas psiquiátricos similares a los que se acaban de mencionar se combinaron y evaluaron como un grupo, en un análisis multifactorial de datos del estudio AI266006 (006, NCT00002410), un estudio de fase 3, aleatorizado, abierto, sobre regímenes que contienen EFV frente a controles, efectuado en 1266 pacientes (mediana del seguimiento: 180 semanas, 102 semanas y 76 semanas para los pacientes tratados con EFV + zidovudina + lamivudina, con EFV + indinavir, y con indinavir + zidovudina + lamivudina, respectivamente), el tratamiento con EFV se asoció a un aumento de la aparición de estos síntomas psiquiátricos seleccionados. Otros factores asociados a un aumento de la aparición de estos síntomas psiquiátricos fueron: antecedentes de utilización de drogas inyectables, antecedentes psiquiátricos y toma de medicamentos psiquiátricos en el momento de la entrada al estudio; se observaron asociaciones similares tanto en el grupo de tratamiento con EFV como en el grupo de control. En el estudio 006, la aparición de nuevos síntomas psiquiátricos graves se produjo durante todo el estudio, tanto en los pacientes tratados con EFV como en los que recibieron el tratamiento de referencia. El 1 % de los pacientes tratados con EFV suspendió o interrumpió el tratamiento a causa de uno o más de estos síntomas psiquiátricos seleccionados. También se han notificado casos ocasionales, después de la comercialización, de suicidio, ideas delirantes y comportamiento de tipo psicótico, aunque a partir de estas notificaciones no puede establecerse una relación de causalidad con el uso de EFV. También se han notificado casos de catatonía posteriores a la comercialización, y es posible que estén asociados con un aumento en la exposición al EFV. Los pacientes con experiencias adversas psiquiátricas graves deben solicitar inmediatamente una evaluación médica para valorar la posibilidad de que los síntomas estén relacionados con el uso de EFV

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



y, de ser así, establecer si los riesgos de continuar con el tratamiento superan los beneficios.

#### Síntomas del sistema nervioso

El 53 % (531/1008) de los pacientes que recibieron EFV en estudios controlados manifestaron síntomas del sistema nervioso central (de cualquier grado, con independencia de la causalidad), en comparación con el 25 % (156/635) de los pacientes que recibieron regímenes de referencia. Estos síntomas consistieron en mareo (28,1 % de los 1008 pacientes), insomnio (16,3 %), alteración de la concentración (8,3 %), somnolencia (7,0 %), sueños anormales (6,2 %) y alucinaciones (1,2 %). Otros síntomas comunicados fueron euforia, confusión, agitación, amnesia, estupor, pensamientos anormales y despersonalización. La mayoría de estos síntomas fueron de leves a moderados (50,7 %); los síntomas fueron graves en el 2,0 % de los pacientes. En total, como resultado de ello, el 2,1 % de los pacientes suspendieron el tratamiento. Estos síntomas comienzan habitualmente durante el primer o segundo día del tratamiento y, por lo general, se resuelven después de las 2-4 primeras semanas de tratamiento. Después de 4 semanas de tratamiento, la prevalencia de los síntomas del sistema nervioso de gravedad por lo menos moderada fue del 5 al 9 % en los pacientes tratados con regímenes que contenían EFV, y del 3 al 5 % en los pacientes que recibieron un régimen de referencia. Se debe informar a los pacientes que era probable que estos síntomas frecuentes mejoraran con la continuación del tratamiento y que no permitían predecir la aparición posterior de los síntomas psiquiátricos menos frecuentes. La administración al acostarse puede mejorar la tolerabilidad de estos síntomas del sistema nervioso.

El análisis de los datos a largo plazo del estudio 006 mostró que, pasadas las 24 semanas de tratamiento, las incidencias de síntomas del sistema nervioso de nueva aparición entre los pacientes tratados con EFV fueron generalmente parecidas a las del grupo de control que contenía indinavir.

Debe advertirse a los pacientes que reciben Atripla acerca de la posibilidad de efectos aditivos en el sistema nervioso central cuando Atripla se usa de forma concomitante con alcohol o con fármacos psicoactivos.

Los pacientes que presentan síntomas del sistema nervioso central como mareo, alteración de la concentración y/o somnolencia deberán evitar la realización de tareas posiblemente peligrosas, como conducir o usar máquinas.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal

La emtricitabina y el tenofovir se eliminan principalmente por los riñones; sin embargo, el EFV, no. Se han notificado casos de disfunción renal, entre ellos insuficiencia renal aguda y síndrome de Fanconi (lesión tubular renal con hipofosfatemia grave), asociados con el uso de TDF, un componente de Atripla.

Antes de iniciar el uso de Atripla y durante su administración, conforme a un cronograma clínicamente adecuado, se debe evaluar la creatinina sérica, la depuración calculada de creatinina, la glucosuria y la proteinuria en todos los pacientes. En los pacientes con enfermedad renal crónica, también debe evaluarse el fósforo sérico. No se recomienda el uso de Atripla en pacientes con disfunción renal moderada o grave (depuración calculada de creatinina inferior a 50 mL/min).

Debe evitarse el uso de Atripla con el uso concomitante o reciente de fármacos nefrotóxicos (por ejemplo, múltiples antiinflamatorios no esteroideos [AINE] o AINE en dosis altas). Se han notificado casos de insuficiencia renal aguda tras la administración de múltiples AINE o AINE en dosis altas en pacientes infectados por el VIH con factores de riesgo de disfunción renal que parecían estables con TDF. Algunos pacientes precisaron hospitalización y un tratamiento renal sustitutivo. En caso necesario, deben considerarse alternativas terapéuticas a los AINE en los pacientes con riesgo de disfunción renal.

El dolor óseo persistente o el empeoramiento del mismo, el dolor en las extremidades, las fracturas o el dolor o la debilidad muscular pueden ser manifestaciones de tubulopatía renal proximal y requerirán una evaluación de la función renal en los pacientes con riesgo de disfunción renal.

Debe suspenderse el uso de Atripla en los pacientes que presenten reducciones clínicamente significativas en la función renal o indicios de síndrome de Fanconi.

#### Toxicidad embriofetal

El efavirenz puede causar daño fetal si se administra durante el primer trimestre del embarazo. Se debe indicar a las mujeres con capacidad de concebir tratadas con ATRIPLA que eviten quedar embarazadas mientras reciben Atripla y durante 12 semanas después de la suspensión del tratamiento.

#### Pérdida de masa ósea y defectos de mineralización

##### - Densidad mineral ósea

En los estudios clínicos con adultos infectados por el VIH-1, el TDF (un componente de ATRIPLA) se asoció a disminuciones ligeramente superiores de la densidad mineral ósea (DMO) y a aumentos en los marcadores bioquímicos del metabolismo

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



óseo, lo que sugiere un mayor recambio óseo frente a los comparadores. Las concentraciones séricas de la hormona paratiroidea y de 1,25-vitamina D también fueron más altas en los pacientes tratados con TDF.

Se desconocen los efectos de los cambios asociados al TDF en la DMO, y de los marcados bioquímicos en la salud ósea a largo plazo y en el riesgo futuro de fracturas. Debe considerarse la evaluación de la DMO en los pacientes adultos que tengan antecedentes de fracturas óseas patológicas u otros factores de riesgo de osteoporosis o pérdida de masa ósea. Si bien no se ha estudiado el efecto de los suplementos de calcio y vitamina D, dichos suplementos pueden ser beneficiosos para todos los pacientes. Se debe obtener asesoramiento adecuado si se sospecha la presencia de anomalías óseas.

#### - Defectos de mineralización

Se han notificado casos de osteomalacia asociada a tubulopatía renal proximal, que se manifiesta como dolor óseo o dolor en las extremidades y que puede contribuir a las fracturas, en relación con el uso de TDF (véase Reacciones adversas [6.2]). Asimismo, se han notificado artralgias y dolor o debilidad muscular en casos de tubulopatía renal proximal. Deben tenerse en cuenta la hipofosfatemia y la osteomalacia secundarias a tubulopatía renal proximal en los pacientes con riesgo de disfunción renal que presentan síntomas musculares u óseos persistentes o un empeoramiento de los mismos mientras reciben tratamiento con productos que contienen TDF.

#### Convulsiones

Se han observado convulsiones en pacientes adultos tratados con EFV, generalmente en presencia de antecedentes comprobados de convulsiones. Debe tenerse precaución en cualquier paciente con antecedentes de convulsiones.

Los pacientes que reciben de forma concomitante medicamentos anticonvulsivos metabolizados principalmente por el hígado, como la fenitoína y el fenobarbital, pueden precisar la monitorización periódica de las concentraciones plasmáticas.

#### Síndrome de reconstitución inmune

Se han notificado casos de síndrome de reconstitución inmune en los pacientes que recibieron tratamiento antirretroviral combinado, incluidos los componentes de Atripla. Durante la fase inicial de tratamiento antirretroviral combinado, los pacientes cuyo sistema inmune responde pueden presentar una respuesta inflamatoria ante infecciones oportunistas residuales o indolentes (por ejemplo, infección por

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





Mycobacterium avium, citomegalovirus, neumonía por Pneumocystis jirovecii o tuberculosis), que puede requerir evaluación y tratamiento adicionales.

También se han notificado casos de trastornos autoinmunes (como enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain Barré), que se produjeron en el contexto de reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo hasta la aparición de estos trastornos es más variable, y pueden presentarse muchos meses después del inicio del tratamiento.

#### Redistribución de la grasa

Se ha observado la redistribución o acumulación de la grasa corporal, que incluye obesidad central, acumulación de grasa dorso-cervical (“joroba de búfalo”), emaciación periférica, emaciación facial, aumento del tamaño de las mamas y “aspecto cushingoide” en los pacientes en tratamiento antirretroviral, incluido EFV. Se desconocen actualmente el mecanismo y las consecuencias a largo plazo de estos eventos. No se ha establecido una relación de causalidad.

#### Nuevas reacciones adversas:

- Exacerbaciones agudas y graves de la hepatitis B en pacientes con infección concomitante por el VIH 1 y el VHB.
- Erupción cutánea.
- Hepatotoxicidad .
- Síntomas psiquiátricos.
- Síntomas del sistema nervioso.
- Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal.
- Toxicidad embriofetal.
- Pérdida de masa ósea y defectos de mineralización.
- Convulsiones.
- Síndrome de reconstitución inmune.
- Redistribución de grasa.

#### Experiencia de los estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro medicamento y puede que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

#### Estudios clínicos en pacientes adultos

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





### Estudio 934

El estudio 934 fue un estudio abierto y con control activo, en el que 511 pacientes sin tratamiento antirretroviral previo recibieron FTC + TDF administrados en combinación con EFV (N = 257), o la combinación de zidovudina (AZT)/lamivudina (3TC) con EFV (N = 254).

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia superior o igual al 10 %, cualquier intensidad) que se produjeron en el estudio 934 fueron diarrea, náusea, fatiga, cefalea, mareo, depresión, insomnio, sueños anormales y erupción cutánea. Por lo general, las reacciones adversas observadas en el estudio 934 fueron consistentes con las observadas en estudios anteriores de los componentes individuales (tabla 1)

Tabla 1 Reacciones adversas seleccionadas (grados 2-4), notificadas en el ≥5 % de cualquier grupo de tratamiento del estudio 934 (de 0 a 144 semanas)

	FTC+TDF+EFV <sup>b</sup>	AZT/3TC+EFV
	N = 257	N = 254
Fatiga	9 %	8 %
Depresión	9 %	7 %
Náusea	9 %	7 %
Diarrea	9 %	5 %
Mareo	8 %	7 %
Infecciones de las vías respiratorias altas	8 %	5 %
Sinusitis	8 %	4 %
Erupciones cutáneas <sup>c</sup>	7 %	9 %
Cefalea	6 %	5 %
Insomnio	5 %	7 %
Ansiedad	5 %	4 %
Nasofaringitis	5 %	3 %
Vómito	2 %	5 %

a. Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en todos los eventos adversos que aparecen con el tratamiento, independientemente de la relación con el medicamento del estudio.

b. Desde la semana 96 hasta la semana 144 del estudio, los pacientes recibieron FTC/TDF junto con EFV, en lugar de FTC + TDF con EFV.



c. Las erupciones consisten en erupciones cutáneas, erupciones exfoliativas, erupción generalizada, erupción maculosa, erupción maculopapulosa, erupción prurítica y erupción vesicular.

#### Estudio 073

En el estudio 073, se asignó aleatoriamente a los pacientes con supresión virológica estable, en tratamiento antirretroviral y sin antecedentes de fracaso virológico, para que recibieran ATRIPLA o siguieran con su régimen de tratamiento inicial. Por lo general, las reacciones adversas observadas en el estudio 073 fueron consistentes con las observadas en el estudio 934 y con las observadas con los componentes individuales de ATRIPLA cuando cada uno de ellos se administró en combinación con otros antirretrovirales.

#### Efavirenz, emtricitabina o TDF

Además de las reacciones adversas observadas en los estudios 934 y 073, se observaron las siguientes reacciones adversas en los estudios clínicos de EFV, FTC o TDF en combinación con otros antirretrovirales.

**Efavirenz:** Las reacciones adversas más significativas observadas en los pacientes tratados con EFV fueron los síntomas del sistema nervioso, los síntomas psiquiátricos y las erupciones cutáneas.

Las reacciones adversas seleccionadas de intensidad moderada a grave observadas en un 2 % o más de los pacientes tratados con EFV en dos estudios clínicos controlados fueron dolor, alteración de la concentración, sueños anormales, somnolencia, anorexia, dispepsia, dolor abdominal, nerviosismo y prurito.

También se han notificado casos de pancreatitis, aunque no se ha establecido una relación de causalidad con el EFV. En un número significativamente más alto de pacientes tratados con 600 mg de EFV se observaron aumentos asintomáticos de las concentraciones de amilasa sérica, en comparación con los grupos de control.

En los pacientes tratados con FTC se ha descrito el cambio en la coloración de la piel con una frecuencia más alta; se manifestó por hiperpigmentación de las palmas de las manos o las plantas de los pies, y generalmente fue leve y asintomática. Se desconocen su mecanismo y su importancia clínica.

#### Anomalías de laboratorio

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efavirenz, emtricitabina y tenofovir DF: las anomalías de laboratorio observadas en el estudio 934 fueron generalmente coherentes con las observadas en estudios anteriores (tabla 2).

Tabla 2 Anomalías de laboratorio significativas notificadas en el  $\geq 1$  % de los pacientes de cualquiera de los grupos de tratamiento del estudio 934 (de 0 a 144 semanas)

	FTC + TDF + EFV <sup>a</sup>	AZT/3TC + EFV
	N = 257	N = 254
Cualquier anomalía de laboratorio $\geq$ grado 3	30 %	26 %
Colesterol en ayunas ( $>240$ mg/dL)	22 %	24 %
Creatina cinasa (H: $>990$ U/L) (M: $>845$ U/L)	9 %	7 %
Amilasa sérica ( $>175$ U/L)	8 %	4 %
Fosfatasa alcalina ( $>550$ U/L)	1 %	0 %
AST (H: $>180$ U/L) (M: $>170$ U/L)	3 %	3 %
ALT (H: $>215$ U/L) (M: $>170$ U/L)	2 %	3 %
Hemoglobina ( $<8,0$ mg/dL)	0 %	4 %
Hiper glucemia ( $>250$ mg/dL)	2 %	1 %
Hematuria ( $>75$ eritrocitos/CAR)	3 %	2 %
Glucosuria ( $\geq 3+$ )	$<1$ %	1 %
Neutrófilos	3 %	5 %

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	FTC + TDF + EFV <sup>a</sup>	AZT/3TC + EFV
	N = 257	N = 254
(<750/mm <sup>3</sup> )		
Triglicéridos en ayunas (>750 mg/dL)	4 %	2 %

a. Desde la semana 96 hasta la semana 144 del estudio, los pacientes recibieron FTC/TDF junto con efavirenz, en lugar de FTC + TDF con EFV.

Las anomalías de laboratorio observadas en el estudio 073 fueron generalmente coherentes con las del estudio 934.

Eventos hepáticos: En el estudio 934, 19 pacientes tratados con EFV, FTC y TDF, y 20 pacientes tratados con EFV y una combinación de dosis fijas de zidovudina y lamivudina fueron positivos para el antígeno de superficie de la hepatitis B o para los anticuerpos de la hepatitis C. Entre estos pacientes con infección concomitante, un paciente (1/19) del grupo tratado con EFV, FTC y TDF presentó aumentos de las transaminasas de más de cinco veces el valor del LSN hasta las 144 semanas. En el grupo que recibió la combinación de dosis fijas de zidovudina y lamivudina, dos pacientes (2/20) presentaron aumentos de las transaminasas de más de cinco veces el LSN hasta las 144 semanas. Ningún paciente con infección concomitante por el VHB, el VHC o por ambos abandonó el estudio debido a trastornos hepato biliares.

#### Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación del EFV, la FTC o el TDF. Debido a que las reacciones posteriores a la comercialización se notifican voluntariamente a partir de una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible calcular de manera fiable su frecuencia ni establecer una relación de causalidad con la exposición al fármaco.

#### Efavirenz:

- Trastornos cardíacos
- Palpitaciones.
- Trastornos del oído y del laberinto
- Acúfenos, vértigo.
- Trastornos endocrinos
- Ginecomastia.
- Trastornos oculares

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Anomalías de la visión.
- Trastornos digestivos
- Estreñimiento, hipoabsorción.
- Trastornos generales y anomalías en el lugar de administración
- Astenia.
- Trastornos hepatobiliares
- Aumento de las enzimas hepáticas, insuficiencia hepática, hepatitis.
- Trastornos del sistema inmune
- Reacciones alérgicas.
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición
- Redistribución o acumulación de la grasa corporal, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo
- Artralgia, mialgia, miopatía.
- Trastornos del sistema nervioso
- Anomalías de la coordinación, ataxia, trastornos cerebelosos de la coordinación y el equilibrio, convulsiones, hipoestesia, parestesia, neuropatía, temblores.
- Trastornos psiquiátricos
- Reacciones agresivas, agitación, ideas delirantes, labilidad emocional, manía, neurosis, paranoia, psicosis, suicidio, catatonía.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
- Disnea.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
- Rubor, eritema multiforme, dermatitis fotoalérgica, síndrome de Stevens-Johnson.

Emtricitabina: no se han identificado reacciones adversas posteriores a la comercialización para su inclusión en este apartado.

Tenofovir DF:

- Trastornos del sistema inmune
- Reacción alérgica, incluido el angioedema.
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición
- Acidosis láctica, hipopotasemia, hipofosfatemia.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
- Disnea.
- Trastornos digestivos
- Pancreatitis, aumento de la amilasa, dolor abdominal.
- Trastornos hepatobiliares
- Esteatosis hepática, hepatitis, aumento de las enzimas hepáticas (con mayor frecuencia AST, ALT y gamma GT).

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
- Erupción cutánea.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo
- Rabdomiólisis, osteomalacia (manifestada como dolor óseo y que puede contribuir a fracturas), debilidad muscular, miopatía.
- Trastornos renales y urinarios
- Insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, necrosis tubular aguda, síndrome de Fanconi, tubulopatía renal proximal, nefritis intersticial (incluidos casos agudos), diabetes insípida nefrótica, disfunción renal, aumento de la creatinina, proteinuria, poliuria.
- Trastornos generales y anomalías en el lugar de administración
- Astenia.

Las siguientes reacciones adversas, enumeradas bajo los encabezados de sistemas corporales anteriores, pueden producirse como consecuencia de la tubulopatía renal proximal: rabdomiólisis, osteomalacia, hipopotasemia, debilidad muscular, miopatía, hipofosfatemia.

#### Nuevas interacciones

##### Efavirenz

Se ha comprobado que el efavirenz induce in vivo la CYP3A y la CYP2B6. Otros compuestos que son sustratos de la CYP3A o CYP2B6 pueden presentar una disminución de las concentraciones plasmáticas cuando se administran de forma concomitante con EFV.

Se esperaría que los fármacos que inducen la actividad de la CYP3A (por ejemplo, fenobarbital, rifampicina, rifabutina) aumentasen la depuración del EFV, produciéndose una disminución de las concentraciones plasmáticas.

Existe poca información disponible sobre el potencial de una interacción farmacodinámica entre EFV y fármacos que prolongan el intervalo QTc. Se ha observado una prolongación del intervalo QTc con el uso de EFV. Considere otras alternativas a ATRIPLA cuando se administra de forma concomitante con un fármaco con un riesgo conocido de Torsade de Pointes.

##### Fármacos que afectan la función renal

La FTC y el tenofovir se eliminan principalmente por los riñones. La administración concomitante de ATRIPLA con fármacos que se eliminan mediante secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones de la FTC, del tenofovir y/o de otros fármacos administrados concomitantemente. Algunos ejemplos son, entre otros, el

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





aciclovir, el dipivoxilo de adefovir, el cidofovir, el ganciclovir, el valaciclovir, el valganciclovir, los aminoglucósidos (p. ejemplo, gentamicina) y múltiples AINE o AINE en dosis altas. Los fármacos que disminuyen la función renal pueden aumentar las concentraciones de FTC y/o tenofovir.

#### Interacciones establecidas y posiblemente significativas

En la tabla 3 se resume otra información importante sobre interacciones farmacológicas para ATRIPLA. Las interacciones farmacológicas descritas se basan en estudios realizados con ATRIPLA o con los componentes de ATRIPLA (EFV, FTC o TDF) como fármacos individuales, o son posibles interacciones farmacológicas.

Tabla 3 Interacciones farmacológicas establecidas y posiblemente significativas<sup>a</sup>

Tipo de fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto	Comentario clínico
Antivirales para el VIH		
Inhibidor de la proteasa: atazanavir	↓ atazanavir ↑ tenofovir	No se recomienda la administración concomitante de atazanavir con ATRIPLA. Se desconoce el efecto combinado de EFV más TDF en las concentraciones plasmáticas de atazanavir. No hay información suficiente para respaldar las recomendaciones posológicas del atazanavir o de atazanavir/ritonavir en combinación con ATRIPLA.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<b>Tipo de fármaco concomitante: nombre del fármaco</b>	<b>Efecto</b>	<b>Comentario clínico</b>
Inhibidor de la proteasa: fosamprenavir cálcico	↓ amprenavir	Fosamprenavir (no reforzado): no se han establecido las dosis adecuadas de fosamprenavir y ATRIPLA con respecto a su seguridad y eficacia. Fosamprenavir/ritonavir: si ATRIPLA se administra con la combinación de fosamprenavir y ritonavir una vez al día, se recomiendan 100 mg/día (300 mg en total) adicionales de ritonavir. No se requiere ningún cambio en la dosis de ritonavir si ATRIPLA se administra con fosamprenavir más ritonavir dos veces al día.
Inhibidor de la proteasa: indinavir	↓ indinavir	Se desconoce la dosis óptima de indinavir cuando se administra en combinación con EFV. El aumento de la dosis de indinavir a 1000 mg cada 8 horas no compensa el aumento del metabolismo del indinavir debido al EFV.
Inhibidor de la proteasa: darunavir/ritonavir	↑ tenofovir	Se debe supervisar a los pacientes que reciban ATRIPLA de forma concomitante con darunavir reforzado con ritonavir para detectar reacciones adversas asociadas con el TDF. Debe suspenderse el uso de ATRIPLA en los pacientes que presenten reacciones adversas asociadas con el TDF.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<b>Tipo de fármaco concomitante: nombre del fármaco</b>	<b>Efecto</b>	<b>Comentario clínico</b>
lopinavir/ritonavir	↓ lopinavir ↑ tenofovir	No administrar lopinavir/ritonavir una vez al día. Se recomienda aumentar la dosis de lopinavir/ritonavir para todos los pacientes cuando se administra de forma concomitante con EFV. Se debe consultar la información para prescribir de lopinavir/ritonavir para obtener orientación sobre la administración concomitante con regímenes que contengan EFV o tenofovir, como por ejemplo, ATRIPLA. Se debe vigilar la aparición de reacciones adversas asociadas al tenofovir en los pacientes. Debe suspenderse el uso de ATRIPLA en los pacientes que presenten reacciones adversas asociadas con el TDF.
Inhibidor de la proteasa: ritonavir	↑ ritonavir ↑ efavirenz	Al administrar 500 mg de ritonavir cada 12 horas de forma concomitante con 600 mg de EFV una vez al día, la combinación guardó relación con una frecuencia más alta de reacciones clínicas adversas (p. ejemplo, mareo, náusea, parestesia) y anomalías de laboratorio (aumento de las enzimas hepáticas). Se recomienda la vigilancia de las enzimas hepáticas si ATRIPLA se usa en combinación con ritonavir.
Inhibidor de la proteasa: saquinavir	↓ saquinavir	No se han establecido las dosis adecuadas de la combinación de EFV y saquinavir/ritonavir con respecto a su seguridad y eficacia.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<b>Tipo de fármaco concomitante: nombre del fármaco</b>	<b>Efecto</b>	<b>Comentario clínico</b>
Antagonista del correceptor CCR5: maraviroc	↓ maraviroc	Se debe consultar la información para prescribir de maraviroc para obtener información sobre la administración concomitante con ATRIPLA.
ITRAN: didanosina	↑ didanosina	<p>Los pacientes que reciban ATRIPLA y didanosina deben mantenerse bajo estricta supervisión, a fin de detectar reacciones adversas asociadas a la didanosina. Debe suspenderse el uso de didanosina en los pacientes que presenten reacciones adversas asociadas con la didanosina. En concentraciones más altas, la didanosina podría potenciar las reacciones adversas asociadas con la didanosina, como pancreatitis y neuropatía. Se ha observado supresión de los recuentos de linfocitos CD4+ en los pacientes que recibieron TDF con 400 mg diarios de didanosina.</p> <p>En los pacientes que pesan más de 60 kg, la dosis de didanosina se reduce a 250 mg cuando se administra de forma concomitante con ATRIPLA. En los pacientes que pesan menos de 60 kg, la dosis de didanosina se reduce a 200 mg cuando se administra concomitantemente con ATRIPLA. Cuando se administran de modo concomitante, ATRIPLA y la didanosina (en cápsulas con recubrimiento entérico) pueden tomarse en ayunas o con una comida ligera (menos de 400 kcal, 20 % de grasas).</p>

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tipo de fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto	Comentario clínico
INNTR: Otros INNTR	↑ o ↓ efavirenz y/o INNTR	La combinación de dos INNTR no ha demostrado ser beneficiosa. ATRIPLA contiene EFV y no debe administrarse concomitantemente con otros INNTR.
Inhibidor de la transferencia de las cadenas de la integrasa raltegravir	↓ raltegravir	No se ha evaluado directamente la importancia clínica de esta interacción.
Antivirales para la hepatitis C		
boceprevir	↓ boceprevir	Las concentraciones mínimas plasmáticas de boceprevir disminuyeron cuando el boceprevir se administró concomitantemente con EFV, lo que puede causar una pérdida del efecto terapéutico. Se debe evitar la combinación.
elbasvir/grazoprevir	↓ elbasvir ↓ grazoprevir	La administración concomitante de ATRIPLA con elbasvir/grazoprevir está contraindicada (véase Contraindicaciones [4]) porque puede provocar una pérdida de la respuesta virológica al elbasvir/grazoprevir.
glecaprevir/pibrentasvir	↓ pibrentasvir ↓ glecaprevir	No se recomienda la administración concomitante con ATRIPLA porque puede provocar una reducción en el efecto terapéutico del pibrentasvir/glecaprevir.
ledipasvir/sofosbuvir	↑ tenofovir	Se debe supervisar a los pacientes que reciban ATRIPLA y ledipasvir/sofosbuvir de forma concomitante, a fin de detectar reacciones adversas asociadas con el TDF.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tipo de fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto	Comentario clínico
simeprevir	↓ simeprevir ↔ efavirenz	No se recomienda la administración concomitante de simeprevir con EFV debido a que puede provocar la pérdida del efecto terapéutico del simeprevir.
sofosbuvir/velpatasvir sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir	☐☐ tenofovir ↓ velpatasvir ↓ voxilaprevir	No se recomienda la administración concomitante de regímenes que contengan EFV y sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.
Otros fármacos		
Anticoagulante: warfarina	↑ o ↓ warfarina	Posible aumento o disminución de las concentraciones plasmáticas y los efectos por el EFV.
Anticonvulsivos: carbamacepina  fenitoína fenobarbital	↓ carbamacepina ↓ efavirenz  ↓ anticonvulsivo ↓ efavirenz	No hay información suficiente para hacer una recomendación sobre la dosis de ATRIPLA. Deberá emplearse un tratamiento anticonvulsivo diferente.  Posibilidad de disminución de las concentraciones plasmáticas del anticonvulsivo, del EFV o de ambos; deberán vigilarse periódicamente las concentraciones plasmáticas del anticonvulsivo.
Antidepresivos: bupropión	↓ bupropión	Se cree que el efecto del EFV en la exposición al bupropión se debe a la inducción del metabolismo del bupropión. Los aumentos de la dosis de bupropión deben guiarse por la respuesta clínica, aunque no se debe superar su dosis máxima recomendada.
sertralina	↓ sertralina	Los aumentos de la dosis de sertralina deben guiarse por la respuesta clínica.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





Tipo de fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto	Comentario clínico
Antimicóticos:		
itraconazol	↓ itraconazol ↓ hidrox- itraconazol	Como no puede hacerse ninguna recomendación sobre la dosis de itraconazol, debe plantearse un tratamiento antimicótico diferente.
ketoconazol	↓ ketoconazol	No se han efectuado estudios de interacción farmacológica con ATRIPLA y ketoconazol. El efavirenz puede reducir las concentraciones plasmáticas de ketoconazol.
posaconazol	↓ posaconazol	Se debe evitar el uso concomitante, a menos que el beneficio supere los riesgos.
voriconazol	↓ voriconazol ↑ efavirenz	La administración concomitante de ATRIPLA con voriconazol está contraindicada (véase Contraindicaciones [4]) porque puede provocar una reducción en el efecto terapéutico del voriconazol e incrementar el riesgo de reacciones adversas asociadas con el EFV.
Antiinfecciosos: claritromicina	↓ claritromicina ↑ metabolito 14- OH	Considere otras alternativas a antibióticos macrólidos debido al riesgo de prolongación del intervalo QTc.
Antimicobacterianos: rifabutina	↓ rifabutina	Aumentar la dosis diaria de rifabutina en un 50 %. Debe considerarse duplicar la dosis de rifabutina en los regímenes en los que se administra este fármaco dos o tres veces por semana.
rifampicina	↓ efavirenz	Si ATRIPLA se administra de forma concomitante con rifampicina a los pacientes con un peso corporal superior o igual a 50 kg, se recomienda una dosis adicional de EFV de 200 mg/día.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<b>Tipo de fármaco concomitante: nombre del fármaco</b>	<b>Efecto</b>	<b>Comentario clínico</b>
Antipalúdicos:  arteméter/ lumefantrina atovucona/proguanil	↓ arteméter ↓ dihidroartemisinina ↓ lumefantrina <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> atovucona <input type="checkbox"/> proguanil	Considere otras alternativas a arteméter/lumefantrina debido al riesgo de prolongación del intervalo QTc.  No se recomienda la administración de forma concomitante de atovucona/proguanil con ATRIPLA.
Bloqueantes de los canales de calcio: diltiazem	↓ diltiazem ↓ desacetildiltiazem ↓ N- monodesmetil- diltiazem	Los ajustes de la dosis de diltiazem deben guiarse por la respuesta clínica (consultar la información para prescribir del diltiazem). No es necesario ningún ajuste de la dosis de ATRIPLA cuando se administra de forma concomitante con diltiazem.
Otros (por ejemplo, felodipina, nicardipina, nifedipina, verapamilo)	↓ bloqueador de los canales de calcio	No se dispone de información sobre las posibles interacciones del EFV con otros bloqueadores de los canales de calcio que son sustratos de la CYP3A. Existe la posibilidad de disminución de las concentraciones plasmáticas del bloqueador de los canales de calcio. Los ajustes de la dosis deben guiarse por la respuesta clínica (consultar la información para prescribir del bloqueador de los canales de calcio).
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: atorvastatina pravastatina simvastatina	↓ atorvastatina ↓ pravastatina ↓ simvastatina	Disminución de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, pravastatina y simvastatina con EFV. Debe consultarse la información para prescribir del inhibidor de la HMG-CoA reductasa para tener una orientación sobre la individualización de la dosis.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<b>Tipo de fármaco concomitante: nombre del fármaco</b>	<b>Efecto</b>	<b>Comentario clínico</b>
Anticonceptivos hormonales: Por vía oral: etinilestradiol/ norgestimato  Por implante: etonogestrel	↓ metabolitos activos del norgestimato  ↓ etonogestrel	Debe usarse un método anticonceptivo de barrera fiable además de los anticonceptivos hormonales. El EFV no tuvo ningún efecto en las concentraciones de etinilestradiol; sin embargo, las concentraciones de progestágenos (norelgestromina y levonorgestrel) estuvieron marcadamente disminuidas. No se observó ningún efecto del etinilestradiol/norgestimato en las concentraciones plasmáticas de EFV.  Debe usarse un método anticonceptivo de barrera fiable además de los anticonceptivos hormonales. Puede esperarse una disminución de la exposición al etonogestrel. Ha habido informes posteriores a la comercialización de fracaso anticonceptivo con el etonogestrel en pacientes expuestas al EFV.
Inmunosupresores: ciclosporina, tacrolimús, sirolimús y otros metabolizados por la CYP3A	↓ inmunosupresor	Puede esperarse una disminución de la exposición al inmunosupresor a causa de la inducción de la CYP3A por el EFV. No se prevé que estos inmunosupresores afecten la exposición al EFV. Puede ser necesario ajustar la dosis del inmunosupresor. Se recomienda una vigilancia rigurosa de las concentraciones del inmunosupresor por lo menos durante dos semanas (hasta que se alcancen concentraciones estables) al iniciar o interrumpir el tratamiento con ATRIPLA.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tipo de fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto	Comentario clínico
Analgésicos narcóticos: metadona	↓ metadona	La administración concomitante de EFV en pacientes infectados por el VIH-1 con antecedentes de consumo de drogas inyectables produjo signos de abstinencia de los opiáceos. La dosis de metadona se aumentó una media del 22 % para aliviar los síntomas de abstinencia. Se deben vigilar los signos de abstinencia en los pacientes y se debe aumentar la dosis de metadona, según se precise para aliviar los síntomas de abstinencia.

#### Interferencia del efavirenz en los análisis

Interacción con la prueba de cannabinoides: el efavirenz no se une a los receptores de los cannabinoides. En algunos análisis de detección se han notificado resultados falso positivos en las pruebas de cannabinoides en la orina en pacientes infectados y no infectados por el VIH que recibían EFV. Se recomienda confirmar el resultado positivo en la prueba de cannabinoides con un método más específico.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

#### Nueva dosificación:

#### Pruebas antes de iniciar el tratamiento con ATRIPLA y durante su administración

Antes del inicio o al momento de iniciar el tratamiento con ATRIPLA, los pacientes deben realizarse análisis para detectar la infección por el virus de la hepatitis B.

Antes de iniciar el uso de ATRIPLA y durante su administración, conforme a un cronograma clínicamente adecuado, se debe evaluar la creatinina sérica, la depuración calculada de creatinina, la glucosuria y la proteinuria en todos los

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**pacientes. En los pacientes con enfermedad renal crónica, también debe evaluarse el fósforo sérico.**

**Se debe controlar la función hepática antes y durante el tratamiento con ATRIPLA.**

**Antes de iniciar el tratamiento con Atripla, las mujeres con capacidad de concebir deben realizarse una prueba de embarazo.**

#### **Posología recomendada**

**ATRIPLA es un producto que combina tres fármacos en dosis fijas: 600 mg de efavirenz (EFV), 200 mg de emtricitabina (FTC) y 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato (TDF).**

**Adultos: la posología recomendada de Atripla es una tableta, tomada una vez al día por vía oral, con el estómago vacío. La administración al acostarse puede mejorar la tolerabilidad de los síntomas del sistema nervioso.**

**Uso pediátrico: no se recomienda el uso de Atripla en los pacientes menores de 18 años.**

**No se recomienda en pacientes con disfunción renal moderada o grave  
No se recomienda administrar Atripla a los pacientes con disfunción renal moderada o grave (depuración calculada de creatinina inferior a 50 mL/min).**

**No se recomienda en pacientes con disfunción hepática de moderada a grave  
No se recomienda el uso de Atripla en pacientes con disfunción hepática de moderada a grave (Child Pugh B o C).**

#### **Ajuste posológico con la rifampicina**

**Si se administra Atripla concomitantemente con rifampicina a pacientes que pesan 50 kg o más, se debe tomar una sola tableta de Atripla una vez al día seguido de una dosis adicional de 200 mg al día de efavirenz.**

#### **Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:**

##### **Contraindicaciones:**

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Atripla está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa, previamente demostrada (por ejemplo, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme o erupciones cutáneas tóxicas) al efavirenz, un componente de Atripla**

**La administración concomitante de Atripla con voriconazol o elbasvir/grazoprevir está contraindicada**

**Advertencias y precauciones:**

- Exacerbación aguda grave de la hepatitis B en pacientes con infección concomitante por el VIH-1 y el VHB**
- Erupción cutánea**
- Hepatotoxicidad**
- Riesgo de reacciones adversas o pérdida de la respuesta virológica debido a interacciones farmacológicas**
- Síntomas psiquiátricos**
- Síntomas del sistema nervioso**
- Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal**
- Toxicidad embriofetal**
- Pérdida de masa ósea y defectos de mineralización**
- Convulsiones**
- Síndrome de reconstitución inmune**
- Redistribución de la grasa”**

**Exacerbación aguda grave de la hepatitis B en pacientes con infección concomitante por el VIH-1 y el VHB**

**Todos los pacientes deben realizarse una prueba para detectar la presencia de infección crónica por el VHB al iniciar el tratamiento antirretroviral o con anterioridad. Se han notificado casos de exacerbación aguda y grave de la hepatitis B (p. ej., descompensación hepática e insuficiencia hepática) en los pacientes infectados de forma concomitante por el VHB y el VIH-1 que han suspendido la administración de FTC o TDF, dos de los componentes de Atripla. Se debe vigilar rigurosamente a los pacientes que estén infectados de forma concomitante por el VIH-1 y el VHB, con seguimiento clínico y de laboratorio durante por lo menos varios meses después de interrumpir el tratamiento con Atripla. Si fuese conveniente, puede estar justificado el inicio del tratamiento contra la hepatitis B, especialmente en pacientes con enfermedad hepática**

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





avanzada o cirrosis, ya que la exacerbación de la hepatitis después del tratamiento puede causar descompensación e insuficiencia hepáticas.

### **Erupción cutánea**

En ensayos clínicos controlados, el 26 % (266/1008) de los pacientes adultos tratados con 600 mg de EFV presentó erupción cutánea de aparición nueva, en comparación con el 17 % (111/635) de aquellos tratados en los grupos de control. Se produjo erupción cutánea asociada con ampollas, descamación húmeda o ulceración en el 0,9 % (9/1008) de los pacientes tratados con EFV. La incidencia de erupción cutánea de grado 4 (p. ej., eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson) en los pacientes adultos tratados con EFV en todos los ensayos y programas de acceso ampliado fue del 0,1 %. Las erupciones cutáneas son generalmente erupciones maculopapulosas de leves a moderadas que se producen en las primeras 2 semanas después del inicio del tratamiento con EFV (la mediana del tiempo hasta la aparición de la erupción en los adultos fue de 11 días) y, en la mayoría de los pacientes que continúan el tratamiento con EFV, la erupción cutánea se resuelve en el plazo de 1 mes (mediana de la duración: 16 días). En los ensayos clínicos con adultos, la tasa de suspensión a causa de una erupción cutánea fue del 1,7 % (17/1008). La administración de ATRIPLA puede reiniciarse en los pacientes que interrumpen el tratamiento a causa de una erupción. ATRIPLA deberá suspenderse en los pacientes que presenten erupción cutánea grave asociada con ampollas, descamación, afectación de las mucosas o fiebre. La administración de antihistamínicos y/o corticoesteroides adecuados puede mejorar la tolerabilidad y acelerar la resolución de la erupción. En el caso de pacientes que han sufrido una reacción cutánea potencialmente mortal (p. ej., síndrome de Stevens Johnson), se debe considerar un tratamiento alternativo.

La experiencia con el EFV es limitada en pacientes que suspendieron el uso de otros antirretrovirales de la clase de los INNRT. Diecinueve pacientes que suspendieron el uso de nevirapina a causa de una erupción cutánea han recibido tratamiento con EFV. Nueve de estos pacientes presentaron erupción cutánea de leve a moderada mientras recibían tratamiento con EFV, y dos de estos pacientes suspendieron el tratamiento a causa de la erupción.

### **Hepatotoxicidad**

Se han notificado casos de hepatitis posteriores a la comercialización, que incluyen hepatitis fulminante con progresión a insuficiencia hepática que requirieron trasplante o produjeron la muerte, en los pacientes tratados con

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**EFV, un componente de Atripla. Entre los informes se incluyen pacientes con enfermedad hepática subyacente, incluida la infección concomitante con hepatitis B o C, y pacientes sin enfermedad hepática preexistente ni otros factores de riesgo identificables.**

**No se recomienda el uso de Atripla en pacientes con disfunción hepática moderada o grave. Se recomienda un control minucioso en los pacientes con disfunción hepática leve que reciban Atripla.**

**Se recomienda un control de las enzimas hepáticas antes y durante el tratamiento en todos los pacientes. Debe considerarse suspender el uso de Atripla en pacientes con aumentos persistentes de transaminasas séricas que superen cinco veces el límite superior del intervalo normal.**

**Debe suspenderse el uso de Atripla si el aumento de las transaminasas séricas está acompañado de signos o síntomas clínicos de hepatitis o descompensación hepática.**

**Riesgo de reacciones adversas o pérdida de la respuesta virológica debido a interacciones farmacológicas**

**El uso concomitante de Atripla y otros medicamentos puede ocasionar interacciones farmacológicas posiblemente significativas, algunas de las cuales pueden provocar lo siguiente:**

- **Pérdida del efecto terapéutico del fármaco concomitante o de Atripla, y posible desarrollo de resistencia.**
- **Posible reacción adversa clínicamente significativa a raíz de exposiciones más altas a Atripla o al fármaco concomitante.**

**La prolongación del intervalo QTc se ha observado con el uso de EFV. Considere alternativas a Atripla cuando se administra de forma concomitante con algún fármaco con un riesgo conocido de Torsade de Pointes o cuando se administra a pacientes con mayor riesgo de Torsade de Pointes.**

**Consulte en la tabla 3 los pasos a seguir para prevenir o tratar estas interacciones farmacológicas significativas, tanto las posibles como las conocidas, incluidas las recomendaciones posológicas. Deben tenerse en cuenta las posibles interacciones farmacológicas antes y durante el tratamiento con Atripla, además de revisar los medicamentos concomitantes durante la administración de Atripla.**

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### **Síntomas psiquiátricos**

**En los pacientes tratados con EFV, un componente de Atripla, se han notificado experiencias adversas psiquiátricas graves. En estudios controlados de 1008 pacientes tratados con regímenes que contienen EFV durante una media de 2,1 años y de 635 pacientes tratados con regímenes de referencia durante una media de 1,5 años, la frecuencia (independientemente de la causalidad) de los eventos psiquiátricos graves y específicos entre los pacientes que recibieron EFV o regímenes de referencia, respectivamente, fueron: depresión grave (2,4 %, 0,9 %), ideas de suicidio (0,7 %, 0,3 %), intentos de suicidio no fatales (0,5 %, 0 %), conducta agresiva (0,4 %, 0,5 %), reacciones paranoides (0,4 %, 0,3 %) y reacciones maníacas (0,2 %, 0,3 %). Cuando los síntomas psiquiátricos similares a los que se acaban de mencionar se combinaron y evaluaron como un grupo, en un análisis multifactorial de datos del estudio AI266006 (006, NCT00002410), un estudio de fase 3, aleatorizado, abierto, sobre regímenes que contienen EFV frente a controles, efectuado en 1266 pacientes (mediana del seguimiento: 180 semanas, 102 semanas y 76 semanas para los pacientes tratados con EFV + zidovudina + lamivudina, con EFV + indinavir, y con indinavir + zidovudina + lamivudina, respectivamente)), el tratamiento con EFV se asoció a un aumento de la aparición de estos síntomas psiquiátricos seleccionados. Otros factores asociados a un aumento de la aparición de estos síntomas psiquiátricos fueron: antecedentes de utilización de drogas inyectables, antecedentes psiquiátricos y toma de medicamentos psiquiátricos en el momento de la entrada al estudio; se observaron asociaciones similares tanto en el grupo de tratamiento con EFV como en el grupo de control. En el estudio 006, la aparición de nuevos síntomas psiquiátricos graves se produjo durante todo el estudio, tanto en los pacientes tratados con EFV como en los que recibieron el tratamiento de referencia. El 1 % de los pacientes tratados con EFV suspendió o interrumpió el tratamiento a causa de uno o más de estos síntomas psiquiátricos seleccionados. También se han notificado casos ocasionales, después de la comercialización, de suicidio, ideas delirantes y comportamiento de tipo psicótico, aunque a partir de estas notificaciones no puede establecerse una relación de causalidad con el uso de EFV. También se han notificado casos de catatonía posteriores a la comercialización, y es posible que estén asociados con un aumento en la exposición al EFV. Los pacientes con experiencias adversas psiquiátricas graves deben solicitar inmediatamente una evaluación médica para valorar la posibilidad de que los síntomas estén relacionados con el uso de EFV y, de ser así, establecer si los riesgos de continuar con el tratamiento superan los beneficios.**

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### **Síntomas del sistema nervioso**

**El 53 % (531/1008) de los pacientes que recibieron EFV en estudios controlados manifestaron síntomas del sistema nervioso central (de cualquier grado, con independencia de la causalidad), en comparación con el 25 % (156/635) de los pacientes que recibieron regímenes de referencia. Estos síntomas consistieron en mareo (28,1 % de los 1008 pacientes), insomnio (16,3 %), alteración de la concentración (8,3 %), somnolencia (7,0 %), sueños anormales (6,2 %) y alucinaciones (1,2 %). Otros síntomas comunicados fueron euforia, confusión, agitación, amnesia, estupor, pensamientos anormales y despersonalización. La mayoría de estos síntomas fueron de leves a moderados (50,7 %); los síntomas fueron graves en el 2,0 % de los pacientes. En total, como resultado de ello, el 2,1 % de los pacientes suspendieron el tratamiento. Estos síntomas comienzan habitualmente durante el primer o segundo día del tratamiento y, por lo general, se resuelven después de las 2-4 primeras semanas de tratamiento. Después de 4 semanas de tratamiento, la prevalencia de los síntomas del sistema nervioso de gravedad por lo menos moderada fue del 5 al 9 % en los pacientes tratados con regímenes que contenían EFV, y del 3 al 5 % en los pacientes que recibieron un régimen de referencia. Se debe informar a los pacientes que era probable que estos síntomas frecuentes mejoraran con la continuación del tratamiento y que no permitían predecir la aparición posterior de los síntomas psiquiátricos menos frecuentes. La administración al acostarse puede mejorar la tolerabilidad de estos síntomas del sistema nervioso.**

**El análisis de los datos a largo plazo del estudio 006 mostró que, pasadas las 24 semanas de tratamiento, las incidencias de síntomas del sistema nervioso de nueva aparición entre los pacientes tratados con EFV fueron generalmente parecidas a las del grupo de control que contenía indinavir.**

**Debe advertirse a los pacientes que reciben Atripla acerca de la posibilidad de efectos aditivos en el sistema nervioso central cuando Atripla se usa de forma concomitante con alcohol o con fármacos psicoactivos.**

**Los pacientes que presentan síntomas del sistema nervioso central como mareo, alteración de la concentración y/o somnolencia deberán evitar la realización de tareas posiblemente peligrosas, como conducir o usar máquinas.**

### **Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal**

**La emtricitabina y el tenofovir se eliminan principalmente por los riñones; sin embargo, el EFV, no. Se han notificado casos de disfunción renal, entre ellos**

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



insuficiencia renal aguda y síndrome de Fanconi (lesión tubular renal con hipofosfatemia grave), asociados con el uso de TDF, un componente de Atripla. Antes de iniciar el uso de Atripla y durante su administración, conforme a un cronograma clínicamente adecuado, se debe evaluar la creatinina sérica, la depuración calculada de creatinina, la glucosuria y la proteinuria en todos los pacientes. En los pacientes con enfermedad renal crónica, también debe evaluarse el fósforo sérico. No se recomienda el uso de Atripla en pacientes con disfunción renal moderada o grave (depuración calculada de creatinina inferior a 50 mL/min).

Debe evitarse el uso de Atripla con el uso concomitante o reciente de fármacos nefrotóxicos (por ejemplo, múltiples antiinflamatorios no esteroideos [AINE] o AINE en dosis altas). Se han notificado casos de insuficiencia renal aguda tras la administración de múltiples AINE o AINE en dosis altas en pacientes infectados por el VIH con factores de riesgo de disfunción renal que parecían estables con TDF. Algunos pacientes precisaron hospitalización y un tratamiento renal sustitutivo. En caso necesario, deben considerarse alternativas terapéuticas a los AINE en los pacientes con riesgo de disfunción renal.

El dolor óseo persistente o el empeoramiento del mismo, el dolor en las extremidades, las fracturas o el dolor o la debilidad muscular pueden ser manifestaciones de tubulopatía renal proximal y requerirán una evaluación de la función renal en los pacientes con riesgo de disfunción renal.

Debe suspenderse el uso de Atripla en los pacientes que presenten reducciones clínicamente significativas en la función renal o indicios de síndrome de Fanconi.

#### **Toxicidad embriofetal**

El efavirenz puede causar daño fetal si se administra durante el primer trimestre del embarazo. Se debe indicar a las mujeres con capacidad de concebir tratadas con ATRIPLA que eviten quedar embarazadas mientras reciben Atripla y durante 12 semanas después de la suspensión del tratamiento.

#### **Pérdida de masa ósea y defectos de mineralización**

##### **- Densidad mineral ósea**

En los estudios clínicos con adultos infectados por el VIH-1, el TDF (un componente de ATRIPLA) se asoció a disminuciones ligeramente superiores de la densidad mineral ósea (DMO) y a aumentos en los marcadores bioquímicos

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





del metabolismo óseo, lo que sugiere un mayor recambio óseo frente a los comparadores. Las concentraciones séricas de la hormona paratiroidea y de 1,25-vitamina D también fueron más altas en los pacientes tratados con TDF.

Se desconocen los efectos de los cambios asociados al TDF en la DMO, y de los marcados bioquímicos en la salud ósea a largo plazo y en el riesgo futuro de fracturas. Debe considerarse la evaluación de la DMO en los pacientes adultos que tengan antecedentes de fracturas óseas patológicas u otros factores de riesgo de osteoporosis o pérdida de masa ósea. Si bien no se ha estudiado el efecto de los suplementos de calcio y vitamina D, dichos suplementos pueden ser beneficiosos para todos los pacientes. Se debe obtener asesoramiento adecuado si se sospecha la presencia de anomalías óseas.

#### - Defectos de mineralización

Se han notificado casos de osteomalacia asociada a tubulopatía renal proximal, que se manifiesta como dolor óseo o dolor en las extremidades y que puede contribuir a las fracturas, en relación con el uso de TDF. Asimismo, se han notificado artralgias y dolor o debilidad muscular en casos de tubulopatía renal proximal. Deben tenerse en cuenta la hipofosfatemia y la osteomalacia secundarias a tubulopatía renal proximal en los pacientes con riesgo de disfunción renal que presentan síntomas musculares u óseos persistentes o un empeoramiento de los mismos mientras reciben tratamiento con productos que contienen TDF.

#### Convulsiones

Se han observado convulsiones en pacientes adultos tratados con EFV, generalmente en presencia de antecedentes comprobados de convulsiones. Debe tenerse precaución en cualquier paciente con antecedentes de convulsiones.

Los pacientes que reciben de forma concomitante medicamentos anticonvulsivos metabolizados principalmente por el hígado, como la fenitoína y el fenobarbital, pueden precisar la monitorización periódica de las concentraciones plasmáticas.

#### Síndrome de reconstitución inmune

Se han notificado casos de síndrome de reconstitución inmune en los pacientes que recibieron tratamiento antirretroviral combinado, incluidos los componentes de Atripla. Durante la fase inicial de tratamiento antirretroviral combinado, los

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





pacientes cuyo sistema inmune responde pueden presentar una respuesta inflamatoria ante infecciones oportunistas residuales o indolentes (por ejemplo, infección por *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* o tuberculosis), que puede requerir evaluación y tratamiento adicionales.

También se han notificado casos de trastornos autoinmunes (como enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain Barré), que se produjeron en el contexto de reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo hasta la aparición de estos trastornos es más variable, y pueden presentarse muchos meses después del inicio del tratamiento.

#### Redistribución de la grasa

Se ha observado la redistribución o acumulación de la grasa corporal, que incluye obesidad central, acumulación de grasa dorso-cervical (“joroba de búfalo”), emaciación periférica, emaciación facial, aumento del tamaño de las mamas y “aspecto cushingoides” en los pacientes en tratamiento antirretroviral, incluido EFV. Se desconocen actualmente el mecanismo y las consecuencias a largo plazo de estos eventos. No se ha establecido una relación de causalidad.

#### Nuevas reacciones adversas:

- Exacerbaciones agudas y graves de la hepatitis B en pacientes con infección concomitante por el VIH 1 y el VHB.
- Erupción cutánea.
- Hepatotoxicidad .
- Síntomas psiquiátricos.
- Síntomas del sistema nervioso.
- Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal.
- Toxicidad embriofetal.
- Pérdida de masa ósea y defectos de mineralización.
- Convulsiones.
- Síndrome de reconstitución inmune.
- Redistribución de grasa.

#### Experiencia de los estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



clínicos de otro medicamento y puede que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

### Estudios clínicos en pacientes adultos

#### Estudio 934

El estudio 934 fue un estudio abierto y con control activo, en el que 511 pacientes sin tratamiento antirretroviral previo recibieron FTC + TDF administrados en combinación con EFV (N = 257), o la combinación de zidovudina (AZT)/lamivudina (3TC) con EFV (N = 254).

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia superior o igual al 10 %, cualquier intensidad) que se produjeron en el estudio 934 fueron diarrea, náusea, fatiga, cefalea, mareo, depresión, insomnio, sueños anormales y erupción cutánea. Por lo general, las reacciones adversas observadas en el estudio 934 fueron consistentes con las observadas en estudios anteriores de los componentes individuales (tabla 1)

**Tabla 1 Reacciones adversas seleccionadas (grados 2-4), notificadas en el ≥5 % de cualquier grupo de tratamiento del estudio 934 (de 0 a 144 semanas)**

	FTC+TDF+EFV <sup>b</sup>	AZT/3TC+EFV
	N = 257	N = 254
Fatiga	9 %	8 %
Depresión	9 %	7 %
Náusea	9 %	7 %
Diarrea	9 %	5 %
Mareo	8 %	7 %
Infecciones de las vías respiratorias altas	8 %	5 %
Sinusitis	8 %	4 %
Erupciones cutáneas <sup>c</sup>	7 %	9 %
Cefalea	6 %	5 %
Insomnio	5 %	7 %
Ansiedad	5 %	4 %
Nasofaringitis	5 %	3 %
Vómito	2 %	5 %



- a. Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en todos los eventos adversos que aparecen con el tratamiento, independientemente de la relación con el medicamento del estudio.
- b. Desde la semana 96 hasta la semana 144 del estudio, los pacientes recibieron FTC/TDF junto con EFV, en lugar de FTC + TDF con EFV.
- c. Las erupciones consisten en erupciones cutáneas, erupciones exfoliativas, erupción generalizada, erupción maculosa, erupción maculopapulosa, erupción prurítica y erupción vesicular.

### **Estudio 073**

En el estudio 073, se asignó aleatoriamente a los pacientes con supresión virológica estable, en tratamiento antirretroviral y sin antecedentes de fracaso virológico, para que recibieran ATRIPLA o siguieran con su régimen de tratamiento inicial. Por lo general, las reacciones adversas observadas en el estudio 073 fueron consistentes con las observadas en el estudio 934 y con las observadas con los componentes individuales de ATRIPLA cuando cada uno de ellos se administró en combinación con otros antirretrovirales.

### **Efavirenz, emtricitabina o TDF**

Además de las reacciones adversas observadas en los estudios 934 y 073, se observaron las siguientes reacciones adversas en los estudios clínicos de EFV, FTC o TDF en combinación con otros antirretrovirales.

**Efavirenz:** Las reacciones adversas más significativas observadas en los pacientes tratados con EFV fueron los síntomas del sistema nervioso, los síntomas psiquiátricos y las erupciones cutáneas.

Las reacciones adversas seleccionadas de intensidad moderada a grave observadas en un 2 % o más de los pacientes tratados con EFV en dos estudios clínicos controlados fueron dolor, alteración de la concentración, sueños anormales, somnolencia, anorexia, dispepsia, dolor abdominal, nerviosismo y prurito.

También se han notificado casos de pancreatitis, aunque no se ha establecido una relación de causalidad con el EFV. En un número significativamente más alto de pacientes tratados con 600 mg de EFV se observaron aumentos asintomáticos de las concentraciones de amilasa sérica, en comparación con los grupos de control.



En los pacientes tratados con FTC se ha descrito el cambio en la coloración de la piel con una frecuencia más alta; se manifestó por hiperpigmentación de las palmas de las manos o las plantas de los pies, y generalmente fue leve y asintomática. Se desconocen su mecanismo y su importancia clínica.

#### Anomalías de laboratorio

Efavirenz, emtricitabina y tenofovir DF: las anomalías de laboratorio observadas en el estudio 934 fueron generalmente coherentes con las observadas en estudios anteriores (tabla 2).

Tabla 2 Anomalías de laboratorio significativas notificadas en el  $\geq 1$  % de los pacientes de cualquiera de los grupos de tratamiento del estudio 934 (de 0 a 144 semanas)

	FTC + TDF + EFV <sup>a</sup>	AZT/3TC + EFV
	N = 257	N = 254
Cualquier anomalía de laboratorio $\geq$ grado 3	30 %	26 %
Colesterol en ayunas (>240 mg/dL)	22 %	24 %
Creatina cinasa (H: >990 U/L) (M: >845 U/L)	9 %	7 %
Amilasa sérica (>175 U/L)	8 %	4 %
Fosfatasa alcalina (>550 U/L)	1 %	0 %
AST (H: >180 U/L) (M: >170 U/L)	3 %	3 %
ALT (H: >215 U/L) (M: >170 U/L)	2 %	3 %
Hemoglobina (<8,0 mg/dL)	0 %	4 %
Hiperglucemia	2 %	1 %

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	FTC + TDF + EFV <sup>a</sup>	AZT/3TC + EFV
	N = 257	N = 254
(>250 mg/dL)		
Hematuria (>75 eritrocitos/CAR)	3 %	2 %
Glucosuria (≥3+)	<1 %	1 %
Neutrófilos (<750/mm <sup>3</sup> )	3 %	5 %
Triglicéridos en ayunas (>750 mg/dL)	4 %	2 %

a. Desde la semana 96 hasta la semana 144 del estudio, los pacientes recibieron FTC/TDF junto con efavirenz, en lugar de FTC + TDF con EFV.

Las anomalías de laboratorio observadas en el estudio 073 fueron generalmente coherentes con las del estudio 934.

**Eventos hepáticos:** En el estudio 934, 19 pacientes tratados con EFV, FTC y TDF, y 20 pacientes tratados con EFV y una combinación de dosis fijas de zidovudina y lamivudina fueron positivos para el antígeno de superficie de la hepatitis B o para los anticuerpos de la hepatitis C. Entre estos pacientes con infección concomitante, un paciente (1/19) del grupo tratado con EFV, FTC y TDF presentó aumentos de las transaminasas de más de cinco veces el valor del LSN hasta las 144 semanas. En el grupo que recibió la combinación de dosis fijas de zidovudina y lamivudina, dos pacientes (2/20) presentaron aumentos de las transaminasas de más de cinco veces el LSN hasta las 144 semanas. Ningún paciente con infección concomitante por el VHB, el VHC o por ambos abandonó el estudio debido a trastornos hepato biliares.

#### Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación del EFV, la FTC o el TDF. Debido a que las reacciones posteriores a la comercialización se notifican voluntariamente a partir de una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible calcular de manera fiable su frecuencia ni establecer una relación de causalidad con la exposición al fármaco.

#### Efavirenz:

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Trastornos cardíacos**
- **Palpitaciones.**
- **Trastornos del oído y del laberinto**
- **Acúfenos, vértigo.**
- **Trastornos endocrinos**
- **Ginecomastia.**
- **Trastornos oculares**
- **Anomalías de la visión.**
- **Trastornos digestivos**
- **Estreñimiento, hipoabsorción.**
- **Trastornos generales y anomalías en el lugar de administración**
- **Astenia.**
- **Trastornos hepatobiliares**
- **Aumento de las enzimas hepáticas, insuficiencia hepática, hepatitis.**
- **Trastornos del sistema inmune**
- **Reacciones alérgicas.**
- **Trastornos del metabolismo y de la nutrición**
- **Redistribución o acumulación de la grasa corporal, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia.**
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo**
- **Artralgia, mialgia, miopatía.**
- **Trastornos del sistema nervioso**
- **Anomalías de la coordinación, ataxia, trastornos cerebelosos de la coordinación y el equilibrio, convulsiones, hipoestesia, parestesia, neuropatía, temblores.**
- **Trastornos psiquiátricos**
- **Reacciones agresivas, agitación, ideas delirantes, labilidad emocional, manía, neurosis, paranoia, psicosis, suicidio, catatonía.**
- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**
- **Disnea.**
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**
- **Rubor, eritema multiforme, dermatitis fotoalérgica, síndrome de Stevens-Johnson.**

**Emtricitabina: no se han identificado reacciones adversas posteriores a la comercialización para su inclusión en este apartado.**

**Tenofovir DF:**

- **Trastornos del sistema inmune**
- **Reacción alérgica, incluido el angioedema.**
- **Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





- Acidosis láctica, hipopotasemia, hipofosfatemia.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
- Disnea.
- Trastornos digestivos
- Pancreatitis, aumento de la amilasa, dolor abdominal.
- Trastornos hepatobiliares
- Esteatosis hepática, hepatitis, aumento de las enzimas hepáticas (con mayor frecuencia AST, ALT y gamma GT).
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
- Erupción cutánea.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo
- Rabdomiólisis, osteomalacia (manifestada como dolor óseo y que puede contribuir a fracturas), debilidad muscular, miopatía.
- Trastornos renales y urinarios
- Insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, necrosis tubular aguda, síndrome de Fanconi, tubulopatía renal proximal, nefritis intersticial (incluidos casos agudos), diabetes insípida nefrótica, disfunción renal, aumento de la creatinina, proteinuria, poliuria.
- Trastornos generales y anomalías en el lugar de administración
- Astenia.

Las siguientes reacciones adversas, enumeradas bajo los encabezados de sistemas corporales anteriores, pueden producirse como consecuencia de la tubulopatía renal proximal: rabdomiólisis, osteomalacia, hipopotasemia, debilidad muscular, miopatía, hipofosfatemia.

Nuevas interacciones:

**Administración concomitante con terfenadina, astemizol, cisaprida, midazolam, triazolam, pimozida, bepridil o alcaloides del cornezuelo (por ejemplo, ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina). La competición de efavirenz por el citocromo P450(CYP) 3A4 puede producir inhibición del metabolismo y crear posibles reacciones adversas graves y/o potencialmente mortales (por ejemplo, arritmias cardíacas, sedación prolongada o depresión respiratoria) Administración concomitante con medicamentos a base de plantas que contengan hipérico (Hypericum perforatum o Hierba de San Juan) debido al riesgo de que disminuyan las concentraciones plasmáticas y los efectos clínicos de efavirenz.**

Efavirenz

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha comprobado que el efavirenz induce in vivo la CYP3A y la CYP2B6. Otros compuestos que son sustratos de la CYP3A o CYP2B6 pueden presentar una disminución de las concentraciones plasmáticas cuando se administran de forma concomitante con EFV.

Se esperaría que los fármacos que inducen la actividad de la CYP3A (por ejemplo, fenobarbital, rifampicina, rifabutina) aumentasen la depuración del EFV, produciéndose una disminución de las concentraciones plasmáticas. Existe poca información disponible sobre el potencial de una interacción farmacodinámica entre EFV y fármacos que prolongan el intervalo QTc. Se ha observado una prolongación del intervalo QTc con el uso de EFV. Considere otras alternativas a ATRIPLA cuando se administra de forma concomitante con un fármaco con un riesgo conocido de Torsade de Pointes.

**Fármacos que afectan la función renal**

La FTC y el tenofovir se eliminan principalmente por los riñones. La administración concomitante de ATRIPLA con fármacos que se eliminan mediante secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones de la FTC, del tenofovir y/o de otros fármacos administrados concomitantemente. Algunos ejemplos son, entre otros, el aciclovir, el dipivoxilo de adefovir, el cidofovir, el ganciclovir, el valaciclovir, el valganciclovir, los aminoglucósidos (p. ejemplo, gentamicina) y múltiples AINE o AINE en dosis altas. Los fármacos que disminuyen la función renal pueden aumentar las concentraciones de FTC y/o tenofovir.

**Interacciones establecidas y posiblemente significativas**

En la tabla 3 se resume otra información importante sobre interacciones farmacológicas para ATRIPLA. Las interacciones farmacológicas descritas se basan en estudios realizados con ATRIPLA o con los componentes de ATRIPLA (EFV, FTC o TDF) como fármacos individuales, o son posibles interacciones farmacológicas.

**Tabla 3 Interacciones farmacológicas establecidas y posiblemente significativas<sup>a</sup>**

Tipo de fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto	Comentario clínico
Antivirales para el VIH		

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tipo de fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto	Comentario clínico
Inhibidor de la proteasa: atazanavir	↓ atazanavir ↑ tenofovir	No se recomienda la administración concomitante de atazanavir con ATRIPLA. Se desconoce el efecto combinado de EFV más TDF en las concentraciones plasmáticas de atazanavir. No hay información suficiente para respaldar las recomendaciones posológicas del atazanavir o de atazanavir/ritonavir en combinación con ATRIPLA.
Inhibidor de la proteasa: fosamprenavir cálcico	↓ amprenavir	Fosamprenavir (no reforzado): no se han establecido las dosis adecuadas de fosamprenavir y ATRIPLA con respecto a su seguridad y eficacia. Fosamprenavir/ritonavir: si ATRIPLA se administra con la combinación de fosamprenavir y ritonavir una vez al día, se recomiendan 100 mg/día (300 mg en total) adicionales de ritonavir. No se requiere ningún cambio en la dosis de ritonavir si ATRIPLA se administra con fosamprenavir más ritonavir dos veces al día.
Inhibidor de la proteasa: indinavir	↓ indinavir	Se desconoce la dosis óptima de indinavir cuando se administra en combinación con EFV. El aumento de la dosis de indinavir a 1000 mg cada 8 horas no compensa el aumento del metabolismo del indinavir debido al EFV.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tipo de fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto	Comentario clínico
Inhibidor de la proteasa: darunavir/ritonavir	↑ tenofovir	Se debe supervisar a los pacientes que reciban ATRIPLA de forma concomitante con darunavir reforzado con ritonavir para detectar reacciones adversas asociadas con el TDF. Debe suspenderse el uso de ATRIPLA en los pacientes que presenten reacciones adversas asociadas con el TDF.
lopinavir/ritonavir	↓ lopinavir ↑ tenofovir	No administrar lopinavir/ritonavir una vez al día. Se recomienda aumentar la dosis de lopinavir/ritonavir para todos los pacientes cuando se administra de forma concomitante con EFV. Se debe consultar la información para prescribir de lopinavir/ritonavir para obtener orientación sobre la administración concomitante con regímenes que contengan EFV o tenofovir, como por ejemplo, ATRIPLA. Se debe vigilar la aparición de reacciones adversas asociadas al tenofovir en los pacientes. Debe suspenderse el uso de ATRIPLA en los pacientes que presenten reacciones adversas asociadas con el TDF.
Inhibidor de la proteasa: ritonavir	↑ ritonavir ↑ efavirenz	Al administrar 500 mg de ritonavir cada 12 horas de forma concomitante con 600 mg de EFV una vez al día, la combinación guardó relación con una frecuencia más alta de reacciones clínicas adversas (p. ejemplo, mareo, náusea, parestesia) y anomalías de laboratorio (aumento de las enzimas hepáticas). Se recomienda la vigilancia de las enzimas hepáticas si ATRIPLA se usa en combinación con ritonavir.

Acta No. 04 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

<b>Tipo de fármaco concomitante: nombre del fármaco</b>	<b>Efecto</b>	<b>Comentario clínico</b>
<b>Inhibidor de la proteasa: saquinavir</b>	<b>↓ saquinavir</b>	<b>No se han establecido las dosis adecuadas de la combinación de EFV y saquinavir/ritonavir con respecto a su seguridad y eficacia.</b>
<b>Antagonista del correceptor CCR5: maraviroc</b>	<b>↓ maraviroc</b>	<b>Se debe consultar la información para prescribir de maraviroc para obtener información sobre la administración concomitante con ATRIPLA.</b>

Acta No. 04 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)





Tipo de fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto	Comentario clínico
ITRAN: didanosina	↑ didanosina	<p>Los pacientes que reciban ATRIPLA y didanosina deben mantenerse bajo estricta supervisión, a fin de detectar reacciones adversas asociadas a la didanosina. Debe suspenderse el uso de didanosina en los pacientes que presenten reacciones adversas asociadas con la didanosina. En concentraciones más altas, la didanosina podría potenciar las reacciones adversas asociadas con la didanosina, como pancreatitis y neuropatía. Se ha observado supresión de los recuentos de linfocitos CD4+ en los pacientes que recibieron TDF con 400 mg diarios de didanosina.</p> <p>En los pacientes que pesan más de 60 kg, la dosis de didanosina se reduce a 250 mg cuando se administra de forma concomitante con ATRIPLA. En los pacientes que pesan menos de 60 kg, la dosis de didanosina se reduce a 200 mg cuando se administra concomitantemente con ATRIPLA. Cuando se administran de modo concomitante, ATRIPLA y la didanosina (en cápsulas con recubrimiento entérico) pueden tomarse en ayunas o con una comida ligera (menos de 400 kcal, 20 % de grasas).</p>
INNTR: Otros INNTR	↑ o ↓ efavirenz y/o INNTR	La combinación de dos INNTR no ha demostrado ser beneficiosa. ATRIPLA contiene EFV y no debe administrarse concomitantemente con otros INNTR.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





Tipo de fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto	Comentario clínico
Inhibidor de la transferencia de las cadenas de la integrasa raltegravir	↓ raltegravir	No se ha evaluado directamente la importancia clínica de esta interacción.
Antivirales para la hepatitis C		
boceprevir	↓ boceprevir	Las concentraciones mínimas plasmáticas de boceprevir disminuyeron cuando el boceprevir se administró concomitantemente con EFV, lo que puede causar una pérdida del efecto terapéutico. Se debe evitar la combinación.
elbasvir/grazoprevir	↓ elbasvir ↓ grazoprevir	La administración concomitante de ATRIPLA con elbasvir/grazoprevir está contraindicada porque puede provocar una pérdida de la respuesta virológica al elbasvir/grazoprevir.
glecaprevir/pibrentasvir	↓ pibrentasvir ↓ glecaprevir	No se recomienda la administración concomitante con ATRIPLA porque puede provocar una reducción en el efecto terapéutico del pibrentasvir/glecaprevir.
ledipasvir/sofosbuvir	↑ tenofovir	Se debe supervisar a los pacientes que reciban ATRIPLA y ledipasvir/sofosbuvir de forma concomitante, a fin de detectar reacciones adversas asociadas con el TDF.
simeprevir	↓ simeprevir ↔ efavirenz	No se recomienda la administración concomitante de simeprevir con EFV debido a que puede provocar la pérdida del efecto terapéutico del simeprevir.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tipo de fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto	Comentario clínico
sofosbuvir/velpatasvir sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> tenofovir ↓ velpatasvir ↓ voxilaprevir	No se recomienda la administración concomitante de regímenes que contengan EFV y sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.
<b>Otros fármacos</b>		
Anticoagulante: warfarina	↑ o ↓ warfarina	Posible aumento o disminución de las concentraciones plasmáticas y los efectos por el EFV.
Anticonvulsivos: carbamacepina	↓ carbamacepina ↓ efavirenz	No hay información suficiente para hacer una recomendación sobre la dosis de ATRIPLA. Deberá emplearse un tratamiento anticonvulsivo diferente.
fenitoína fenobarbital	↓ anticonvulsivo ↓ efavirenz	Posibilidad de disminución de las concentraciones plasmáticas del anticonvulsivo, del EFV o de ambos; deberán vigilarse periódicamente las concentraciones plasmáticas del anticonvulsivo.
Antidepresivos: bupropión	↓ bupropión	Se cree que el efecto del EFV en la exposición al bupropión se debe a la inducción del metabolismo del bupropión. Los aumentos de la dosis de bupropión deben guiarse por la respuesta clínica, aunque no se debe superar su dosis máxima recomendada.
sertralina	↓ sertralina	Los aumentos de la dosis de sertralina deben guiarse por la respuesta clínica.
<b>Antimicóticos:</b>		
itraconazol	↓ itraconazol ↓ hidroxii- itraconazol	Como no puede hacerse ninguna recomendación sobre la dosis de itraconazol, debe plantearse un tratamiento antimicótico diferente.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tipo de fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto	Comentario clínico
ketoconazol	↓ ketoconazol	No se han efectuado estudios de interacción farmacológica con ATRIPLA y ketoconazol. El efavirenz puede reducir las concentraciones plasmáticas de ketoconazol.
posaconazol	↓ posaconazol	Se debe evitar el uso concomitante, a menos que el beneficio supere los riesgos.
voriconazol	↓ voriconazol ↑ efavirenz	La administración concomitante de ATRIPLA con voriconazol está contraindicada porque puede provocar una reducción en el efecto terapéutico del voriconazol e incrementar el riesgo de reacciones adversas asociadas con el EFV.
Antiinfecciosos: claritromicina	↓ claritromicina ↑ metabolito 14-OH	Considere otras alternativas a antibióticos macrólidos debido al riesgo de prolongación del intervalo QTc.
Antimicobacterianos: rifabutina	↓ rifabutina	Aumentar la dosis diaria de rifabutina en un 50 %. Debe considerarse duplicar la dosis de rifabutina en los regímenes en los que se administra este fármaco dos o tres veces por semana.
rifampicina	↓ efavirenz	Si ATRIPLA se administra de forma concomitante con rifampicina a los pacientes con un peso corporal superior o igual a 50 kg, se recomienda una dosis adicional de EFV de 200 mg/día.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tipo de fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto	Comentario clínico
<b>Antipalúdicos:</b>  arteméter/ lumefantrina atovuacuna/proguanil	↓ arteméter ↓ dihidroartemisinina ↓ lumefantrina <input type="checkbox"/> atovuacuna <input type="checkbox"/> proguanil	<b>Considere otras alternativas a arteméter/lumefantrina debido al riesgo de prolongación del intervalo QTc.</b>  <b>No se recomienda la administración de forma concomitante de atovuacuna/proguanil con ATRIPLA.</b>
<b>Bloqueantes de los canales de calcio:</b> diltiazem	↓ diltiazem ↓ desacetildiltiazem ↓ N-monodesmetil-diltiazem	<b>Los ajustes de la dosis de diltiazem deben guiarse por la respuesta clínica (consultar la información para prescribir del diltiazem). No es necesario ningún ajuste de la dosis de ATRIPLA cuando se administra de forma concomitante con diltiazem.</b>
<b>Otros (por ejemplo, felodipina, nicardipina, nifedipina, verapamilo)</b>	↓ bloqueador de los canales de calcio	<b>No se dispone de información sobre las posibles interacciones del EFV con otros bloqueadores de los canales de calcio que son sustratos de la CYP3A. Existe la posibilidad de disminución de las concentraciones plasmáticas del bloqueador de los canales de calcio. Los ajustes de la dosis deben guiarse por la respuesta clínica (consultar la información para prescribir del bloqueador de los canales de calcio).</b>
<b>Inhibidores de la HMG-CoA reductasa:</b> atorvastatina pravastatina simvastatina	↓ atorvastatina ↓ pravastatina ↓ simvastatina	<b>Disminución de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, pravastatina y simvastatina con EFV. Debe consultarse la información para prescribir del inhibidor de la HMG-CoA reductasa para tener una orientación sobre la individualización de la dosis.</b>

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tipo de fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto	Comentario clínico
<p><b>Anticonceptivos hormonales:</b> Por vía oral: etinilestradiol/ norgestimato</p> <p>Por implante: etonogestrel</p>	<p>↓ metabolitos activos del norgestimato</p> <p>↓ etonogestrel</p>	<p>Debe usarse un método anticonceptivo de barrera fiable además de los anticonceptivos hormonales. El EFV no tuvo ningún efecto en las concentraciones de etinilestradiol; sin embargo, las concentraciones de progestágenos (norelgestromina y levonorgestrel) estuvieron marcadamente disminuidas. No se observó ningún efecto del etinilestradiol/norgestimato en las concentraciones plasmáticas de EFV.</p> <p>Debe usarse un método anticonceptivo de barrera fiable además de los anticonceptivos hormonales. Puede esperarse una disminución de la exposición al etonogestrel. Ha habido informes posteriores a la comercialización de fracaso anticonceptivo con el etonogestrel en pacientes expuestas al EFV.</p>
<p><b>Inmunosupresores:</b> ciclosporina, tacrolimús, sirolimús y otros metabolizados por la CYP3A</p>	<p>↓ inmunosupresor</p>	<p>Puede esperarse una disminución de la exposición al inmunosupresor a causa de la inducción de la CYP3A por el EFV. No se prevé que estos inmunosupresores afecten la exposición al EFV. Puede ser necesario ajustar la dosis del inmunosupresor. Se recomienda una vigilancia rigurosa de las concentraciones del inmunosupresor por lo menos durante dos semanas (hasta que se alcancen concentraciones estables) al iniciar o interrumpir el tratamiento con ATRIPLA.</p>

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tipo de fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto	Comentario clínico
Analgésicos narcóticos: metadona	↓ metadona	La administración concomitante de EFV en pacientes infectados por el VIH-1 con antecedentes de consumo de drogas inyectables produjo signos de abstinencia de los opiáceos. La dosis de metadona se aumentó una media del 22 % para aliviar los síntomas de abstinencia. Se deben vigilar los signos de abstinencia en los pacientes y se debe aumentar la dosis de metadona, según se precise para aliviar los síntomas de abstinencia.

### Interferencia del efavirenz en los análisis

**Interacción con la prueba de cannabinoides:** el efavirenz no se une a los receptores de los cannabinoides. En algunos análisis de detección se han notificado resultados falso positivos en las pruebas de cannabinoides en la orina en pacientes infectados y no infectados por el VIH que recibían EFV. Se recomienda confirmar el resultado positivo en la prueba de cannabinoides con un método más específico.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

### 3.1.9.2 DIOVAN® HCT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DIOVAN® HCT 160 MG/12,5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DIOVAN® HCT 160/25 DIOVAN® HCT 320/12.5 MG DIOVAN® HCT 320 / 25 MG

Expediente : 226609 / 19910346 / 19931043 / 19980966  
Radicado : 20181232151 / 20181232157 / 20181232159 / 20181232163  
Fecha : 13/11/2018  
Interesado : Novartis de Colombia

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





La salud  
es de todos

Minsalud

**Composición:**

Cada tableta recubierta contiene 80mg de Valsartan + 12.5mg de Hidroclorotiazida  
Cada tableta recubierta contiene 160mg de Valsartan + 12.5mg de Hidroclorotiazida  
Cada tableta recubierta contiene 160mg de Valsartan + 25mg de Hidroclorotiazida  
Cada tableta recubierta contiene 320mg de Valsartan + 12.5mg de Hidroclorotiazida  
Cada tableta recubierta contiene 320mg de Valsartan + 25mg de Hidroclorotiazida

**Forma farmacéutica:**

Tabletas recubiertas

**Indicaciones:**

Tratamiento de la hipertensión en los pacientes cuya presión arterial no logra controlarse adecuadamente con monoterapia. Esta combinación de dosis fija debe emplearse como terapia de segunda línea

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad conocida al valsartán, a la hidroclorotiazida, a otras sulfonamidas o a cualquiera de los excipientes de co diovan. Embarazo: co-diovan está contraindicado en los pacientes con anuria porque contiene hidroclorotiazida. El uso concomitante de diovan hct con productos que contengan aliskireno en pacientes con diabetes mellitus o falla renal (fg <60 ml/min/1.73 m2).

**Advertencias y precauciones:**

Doble bloqueo del sistema de renina-angiotensina (SRA). Existen pruebas de que el uso concomitante de inhibidores de la eca, bloqueadores del receptor de la angiotensina ii o alikireno aumenta el riesgo de hipotensión, hipercalcemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). Por lo tanto, no se recomienda el uso combinado de bloqueo doble del RAAS mediante inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de la ingiotensina ii o aliskiren. Si se considera que la terapia de doble bloqueo es absolutamente necesaria, esto sólo debe realizarse bajo supervisión de un especialista y con estrecho monitoreo de la función renal, electrolitos y presión arterial. Los inhibidores de la ECA y los bloqueadores de los receptores de la angiotensina ii no deben utilizarse concomitantemente en pacientes con nefropatía diabética.

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

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión NPI 2018-PSB/GLC-0939-s del 10 de septiembre de 2018
- Información para prescribir versión NPI 2018-PSB/GLC-0939-s del 10 de septiembre de 2018
- Declaración sucinta versión NPI 2018-PSB/GLC-0939-s del 10 de septiembre de 2018.

Nueva dosificación:

### Posología

La dosis recomendada de Diovan HCT es de 1 comprimido recubierto al día. Cuando lo justifique el cuadro clínico podrán utilizarse dosis de 80 mg de valsartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida, o 160 mg de valsartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida, o 320 mg de valsartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida. Si es necesario, podrá recurrirse a las dosis de 160 mg de valsartán y 25 mg de hidroclorotiazida, o 320 mg de valsartán y 25 mg de hidroclorotiazida.

La dosis diaria máxima es de 320/25 mg.

El efecto antihipertensor máximo se consigue en un plazo de 2 a 4 semanas.

### Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve o moderada (filtración glomerular [FG]  $\geq 30$  ml/min). Debido al componente de hidroclorotiazida, Diovan HCT está contraindicado en los pacientes con anuria y debe emplearse con precaución en los pacientes con disfunción renal severa (FG  $< 30$  ml/min). Los diuréticos tiazídicos no son eficaces como monoterapia en los pacientes con disfunción renal severa (FG  $< 30$  ml/min), pero pueden resultar útiles si se utilizan con la debida cautela en combinación con un diurético del asa, incluso en dichos pacientes.

### Disfunción hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve o moderada. Debido al componente de hidroclorotiazida, Diovan HCT debe usarse con particular precaución en los pacientes con disfunción hepática severa. Debido al

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



componente de valsartán, Diovan HCT debe usarse con precaución especial en los pacientes con trastornos obstructivos biliares.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se han establecido la seguridad y la eficacia de Diovan HCT en niños menores de 18 años.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

#### Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida al valsartán, a la hidroclorotiazida, a otras sulfonamidas o a cualquiera de los excipientes de Diovan HCT.

Embarazo.

Debido al componente de hidroclorotiazida, Diovan HCT está contraindicado en los pacientes con anuria.

El uso concomitante de Diovan HCT con productos que contengan aliskireno en pacientes con diabetes mellitus o falla renal (FG <60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>).

#### Advertencias Y Precauciones

##### Alteraciones de los electrolitos séricos

Debe tenerse precaución cuando se coadministra Diovan HCT con suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros fármacos que pueden aumentar las concentraciones de potasio (heparina, etc.).

Los diuréticos tiazídicos pueden desencadenar una hipopotasemia o agravar una hipopotasemia previa. Los diuréticos tiazídicos deben administrarse con cautela en los pacientes con trastornos asociados a una pérdida acrecentada de potasio, como las nefropatías con pérdida de sal y el deterioro prerrenal (cardiógeno) de la función renal. Si la hipopotasemia se acompaña de signos clínicos (como debilidad muscular, parestesia o alteraciones del electrocardiograma), debe interrumpirse la administración de Diovan HCT. Se recomienda corregir la hipopotasemia y cualquier hipomagnesemia coexistente antes de comenzar la administración de una tiazida. Es necesario determinar de forma periódica las concentraciones séricas de potasio y

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



magnesio. En todos los pacientes que reciban diuréticos tiazídicos se debe vigilar el desequilibrio electrolítico, especialmente las cifras de potasio.

Los diuréticos tiazídicos pueden provocar la aparición de hiponatremia y alcalosis hipoclorémica o agravar una hiponatremia existente. Se han descrito casos aislados de hiponatremia acompañada de síntomas neurológicos (náuseas, desorientación progresiva, apatía). Se recomienda la vigilancia periódica de las concentraciones séricas de sodio.

#### Pacientes con hiponatremia o hipovolemia

En casos raros, los pacientes con hiponatremia o hipovolemia severas, como los que reciben dosis elevadas de diuréticos, pueden experimentar una hipotensión sintomática tras el inicio del tratamiento con Diovan HCT. Diovan HCT debe usarse únicamente después de corregir la hiponatremia o hipovolemia existentes; de lo contrario, el tratamiento debe iniciarse con una estricta supervisión médica.

Hipotensión, se debe colocar al paciente en decúbito supino y, si fuera necesario, se le administrará una infusión intravenosa de solución fisiológica. El tratamiento puede continuarse una vez que se haya estabilizado la tensión arterial.

#### Pacientes con estenosis de la arteria renal

Diovan HCT debe usarse con cautela como tratamiento de la hipertensión en los pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal y en los pacientes con un solo riñón que presenten estenosis de la arteria renal, ya que en estos casos podrían aumentar la urea sanguínea y la creatinina sérica.

#### Pacientes con disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve o moderada (FG  $\geq$ 30 ml/min). Debido al componente de hidroclorotiazida, Diovan HCT debe usarse con precaución en los pacientes con disfunción renal severa (FG  $<$ 30 ml/min). Los diuréticos tiazídicos pueden provocar azoemia en los pacientes con insuficiencia renal crónica. No son eficaces como monoterapia en los pacientes con disfunción renal severa (FG  $<$ 30 ml/min), pero pueden resultar útiles si se utilizan con cautela en combinación con un diurético del asa, incluso en los pacientes con FG  $<$ 30 ml/min.

Debe evitarse el uso simultáneo de ARA –como el valsartán– o de IECA con aliskireno en pacientes con disfunción renal severa (FG  $<$ 30 ml/min).

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Pacientes con disfunción hepática

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve o moderada. Diovan HCT debe usarse con precaución especial en pacientes con trastornos obstructivos biliares y en aquellos con disfunción hepática severa.

### Angioedema

Se han registrado casos de angioedema, con afectación de la laringe y la glotis y consiguiente obstrucción de las vías respiratorias o hinchazón del rostro, los labios, la faringe o la lengua en pacientes tratados con valsartán, algunos de los cuales tenían antecedentes de angioedema con otros fármacos, como los IECA. En los pacientes que presenten angioedema se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Diovan HCT y no volver a administrar el medicamento.

### Lupus eritematoso sistémico

Los diuréticos tiazídicos, como la hidroclorotiazida, pueden agravar o activar el lupus eritematoso sistémico.

### Otros trastornos metabólicos

Los diuréticos tiazídicos, como la hidroclorotiazida, pueden alterar la tolerancia a la glucosa y aumentar las concentraciones séricas de colesterol y triglicéridos.

Como otros diuréticos, la hidroclorotiazida puede elevar la concentración sérica de ácido úrico debido a la menor depuración de este último, y puede provocar hiperuricemia o agravarla y desencadenar una crisis de gota en los pacientes propensos.

Las tiazidas reducen la excreción urinaria de calcio y pueden aumentar ligeramente el calcio sérico en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Dado que la hidroclorotiazida puede aumentar las concentraciones séricas de calcio, se debe usar con cautela en los pacientes con hipercalcemia. Una hipercalcemia pronunciada que no responda a la retirada de la tiazida o sea igual o superior a 12 mg/dl puede ser una manifestación de un proceso hipercalcémico subyacente ajeno a la tiazida.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En algunos pacientes que recibieron tratamiento prolongado con una tiazida se han observado alteraciones patológicas de las glándulas paratiroides cuando el paciente presentaba hipercalcemia e hipofosfatemia. Si se presenta una hipercalcemia, es necesario esclarecer el diagnóstico.

### Generales

Las reacciones de hipersensibilidad a la hidroclorotiazida son más probables en los pacientes alérgicos y asmáticos.

### Glaucoma agudo de ángulo estrecho

La hidroclorotiazida, una sulfonamida, se ha asociado a una reacción idiosincrásica que produce miopía transitoria aguda y glaucoma agudo de ángulo estrecho. Sus síntomas son la aparición brusca de agudeza visual disminuida o dolor ocular, y ocurren generalmente en las primeras horas o las primeras semanas del tratamiento. Si no se trata, el glaucoma agudo de ángulo estrecho puede conducir a una pérdida de visión permanente.

El tratamiento primario consiste en interrumpir cuanto antes la administración de la hidroclorotiazida. Si la presión intraocular permanece descontrolada, hay que considerar la posibilidad de tratamiento médico o quirúrgico urgente. Entre los factores de riesgo de aparición de un glaucoma agudo de ángulo estrecho figuran los antecedentes de alergia a las sulfonamidas o la penicilina.

### Pacientes con insuficiencia cardíaca o que hayan sufrido un infarto de miocardio

En los pacientes cuya función renal pueda depender de la actividad del sistema renino-angiotensino-aldosterónico (como son los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa), el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o con antagonistas de los receptores de la angiotensina se ha asociado a oliguria o a azoemia progresiva y, en casos infrecuentes, a insuficiencia renal aguda o fallecimiento. La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca o que hayan sufrido un infarto de miocardio debe incluir siempre un análisis de la función renal.

### Doble bloqueo del sistema de renina-angiotensina (SRA)

Existen pruebas de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, bloqueadores del receptor de la angiotensina II o alikireno aumenta el riesgo de hipotensión,

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





hipercalcemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). Por lo tanto, no se recomienda el uso combinado de bloqueo doble del RAAS mediante inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de la angiotensina II o aliskireno.

Si se considera que la terapia de doble bloqueo es absolutamente necesaria, esto sólo debe realizarse bajo supervisión de un especialista y con estrecho monitoreo de la función renal, electrolitos y presión arterial.

Los inhibidores de la ECA y los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II no deben utilizarse concomitantemente en pacientes con nefropatía diabética.

### Cáncer de piel no melanocítico

Según el registro danés de tumores malignos, en dos estudios epidemiológicos se observó un incremento del riesgo de cáncer de piel no melanocítico (CPNM) (carcinoma basocelular [CBC] y carcinoma de células escamosas [CCE]) a medida que aumenta la dosis acumulada de la exposición a la hidroclorotiazida. Se observa un aumento del riesgo de CPNM con el uso a largo plazo. Las propiedades fotosensibilizadoras de la hidroclorotiazida podrían actuar como mecanismo para el CPNM.

Se debe informar a los pacientes tratados con hidroclorotiazida sobre el riesgo de CPNM y se les debe aconsejar que se revisen la piel regularmente para detectar nuevas lesiones y que comuniquen de inmediato cualquier lesión cutánea sospechosa. A fin de minimizar el riesgo de cáncer de piel, se debe informar a los pacientes sobre posibles medidas preventivas, tales como la limitación de la exposición a la luz solar y una protección adecuada cuando estén expuestos a la luz solar. Las lesiones cutáneas sospechosas se deben examinar de inmediato, pudiendo incluir un examen histológico de las biopsias. El uso de hidroclorotiazida también se debe reconsiderar en pacientes con antecedentes de CPNM

### Nuevas reacciones adversas:

Se presentan a continuación —por clase de órgano, aparato o sistema— las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos y las anomalías de análisis clínicos que aparecieron con más frecuencia con la combinación de valsartán e hidroclorotiazida que con el placebo, así como los informes individuales posteriores a

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la comercialización. Durante el tratamiento con valsartán/hidroclorotiazida pueden presentarse las mismas reacciones adversas que se han descrito con sus componentes individuales, aunque dichas reacciones no se hayan observado en los ensayos clínicos.

Las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de frecuencia, aplicando la convención siguiente: muy frecuentes ( $>1/10$ ); frecuentes (de  $>1/100$  a  $<1/10$ ); infrecuentes (de  $>1/1000$  a  $<1/100$ ); raras (de  $>1/10000$  a  $<1/1000$ ); muy raras ( $<1/10000$ ); de frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran por orden de gravedad decreciente.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1 Frecuencia de las reacciones adversas con valsartán/hidroclorotiazida

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
De frecuencia desconocida	Neutropenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Infrecuente	Deshidratación
De frecuencia desconocida	Hipopotasemia, hiponatremia
Trastornos del sistema nervioso	
Muy rara	Mareo
Infrecuente	Parestesias
De frecuencia desconocida	Síncope
Trastornos oculares	
Infrecuente	Visión borrosa
Trastornos del oído y del laberinto	
Infrecuente	Acúfenos
Trastornos vasculares	
Infrecuente	Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Infrecuente	Tos
De frecuencia desconocida	Edema pulmonar no cardiogénico
Trastornos gastrointestinales	
Muy rara	Diarrea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Infrecuentes	Mialgia
Muy rara	Artralgia
Trastornos renales y urinarios	
De frecuencia desconocida	Alteración renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Infrecuente	Fatiga
Exploraciones complementarias	
De frecuencia desconocida	Ácido úrico elevado en sangre, bilirrubina y creatinina elevadas en

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sangre, urea elevada en sangre

También se han observado los eventos siguientes durante los ensayos clínicos efectuados en pacientes hipertensos, con independencia de su asociación causal con el fármaco del estudio: dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, ansiedad, artritis, astenia, dolor de espalda, bronquitis, bronquitis aguda, dolor torácico, mareo postural, dispepsia, disnea, boca seca, epistaxis, disfunción eréctil, gastroenteritis, cefalea, hiperhidrosis, hipoestesia, influenza, insomnio, esguince de ligamento, espasmos musculares, distensión muscular, congestión nasal, nasofaringitis, náuseas, cervicalgia, edema, edema periférico, otitis media, dolor en una extremidad, palpitaciones, dolor faringolaríngeo, polaquiuria, pirexia, sinusitis, congestión sinusal, somnolencia, taquicardia, infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto urinario, vértigo, infecciones víricas, trastornos de la vista.

Información adicional sobre los componentes individuales

Las reacciones adversas notificadas previamente con uno de los componentes individuales constituyen efectos indeseables potenciales de Diovan HCT, aunque no se hayan observado en los ensayos clínicos ni después de la comercialización.

Valsartán

Tabla 2 Frecuencia de las reacciones adversas con el valsartán

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
De frecuencia desconocida	Hemoglobina disminuida, hematocrito disminuido, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunitario	
De frecuencia desconocida	Hipersensibilidad, incluida la enfermedad del suero
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
De frecuencia desconocida	Potasio elevado en sangre
Trastornos del oído y del laberinto	
Infrecuente	Vértigo
Trastornos vasculares	
De frecuencia	Vasculitis

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



desconocida	
Trastornos gastrointestinales	
Infrecuente	Dolor abdominal
Trastornos hepatobiliares	
De frecuencia desconocida	Prueba de función hepática anormal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
De frecuencia desconocida	Angioedema, dermatitis ampollosa, erupción, prurito
Trastornos renales y urinarios	
De frecuencia desconocida	Insuficiencia renal

También se han observado los eventos siguientes durante los ensayos clínicos efectuados en pacientes hipertensos, con independencia de su asociación causal con el fármaco del estudio: artralgia, astenia, dolor de espalda, diarrea, mareo, cefalea, insomnio, libido disminuida, náuseas, edema, faringitis, rinitis, sinusitis, infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones víricas.

### Hidroclorotiazida

Tabla 3 Frecuencia de las reacciones adversas con la hidroclorotiazida

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	
De frecuencia desconocida:	Cáncer de piel no melanocítico (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Rara:	Trombocitopenia, a veces con púrpura
Muy rara:	Leucopenia, agranulocitosis, insuficiencia de la médula ósea y anemia hemolítica
De frecuencia desconocida:	Anemia aplásica
Trastornos del sistema inmunitario	
Muy rara:	Vasculitis necrosante, reacciones de hipersensibilidad y dificultad respiratoria, incluidos

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	neumonitis y edema pulmonar
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuente:	Sobre todo con dosis elevadas lípidos elevados en sangre
Frecuente:	Hipomagnesemia, hiperuricemia, apetito disminuido
Rara:	Hipercalcemia, hiperglucemia, glucosuria y agravamiento del estado metabólico diabético
Muy rara:	Alcalosis hipoclorémica
Trastornos psiquiátricos	
Rara:	Trastornos del sueño
Trastornos del sistema nervioso	
Rara:	Cefalea, mareo, depresión y parestesias
Trastornos oculares	
Rara:	Alteración visual, especialmente en las primeras semanas de tratamiento
De frecuencia desconocida:	Glaucoma de ángulo estrecho
Trastornos cardíacos	
Rara:	Arritmias
Trastornos vasculares	
Frecuente:	Hipotensión ortostática, que puede agravarse con el consumo de bebidas alcohólicas, anestésicos o sedantes
Trastornos gastrointestinales	
Frecuente:	Náuseas leves y vómitos
Rara:	Molestia abdominal, estreñimiento y diarrea
Muy rara:	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	
Rara:	Colestasis o ictericia

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuente:	Urticaria y otras formas de erupción
Rara:	Reacción de fotosensibilidad
Muy rara:	Necrólisis epidérmica tóxica, reacciones cutáneas del tipo del lupus eritematoso cutáneo, reactivación del lupus eritematoso cutáneo
De frecuencia desconocida	Eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
De frecuencia desconocida	Espasmos musculares
Trastornos renales y urinarios	
De frecuencia desconocida:	Insuficiencia renal aguda, trastorno renal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Frecuente:	Disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
De frecuencia desconocida:	Pirexia, astenia

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto versión NPI 2018-PSB/GLC-0939-s del 10 de septiembre de 2018**
- **Información para prescribir versión NPI 2018-PSB/GLC-0939-s del 10 de septiembre de 2018**
- **Declaración sucinta versión NPI 2018-PSB/GLC-0939-s del 10 de septiembre de 2018.**

**Nueva dosificación:**

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Posología

La dosis recomendada de Diovan HCT es de 1 comprimido recubierto al día. Cuando lo justifique el cuadro clínico podrán utilizarse dosis de 80 mg de valsartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida, o 160 mg de valsartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida, o 320 mg de valsartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida. Si es necesario, podrá recurrirse a las dosis de 160 mg de valsartán y 25 mg de hidroclorotiazida, o 320 mg de valsartán y 25 mg de hidroclorotiazida.

La dosis diaria máxima es de 320/25 mg.

El efecto antihipertensor máximo se consigue en un plazo de 2 a 4 semanas.

## Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve o moderada (filtración glomerular [FG]  $\geq 30$  ml/min). Debido al componente de hidroclorotiazida, Diovan HCT está contraindicado en los pacientes con anuria y debe emplearse con precaución en los pacientes con disfunción renal severa (FG  $< 30$  ml/min). Los diuréticos tiazídicos no son eficaces como monoterapia en los pacientes con disfunción renal severa (FG  $< 30$  ml/min), pero pueden resultar útiles si se utilizan con la debida cautela en combinación con un diurético del asa, incluso en dichos pacientes.

## Disfunción hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve o moderada. Debido al componente de hidroclorotiazida, Diovan HCT debe usarse con particular precaución en los pacientes con disfunción hepática severa. Debido al componente de valsartán, Diovan HCT debe usarse con precaución especial en los pacientes con trastornos obstructivos biliares.

## Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se han establecido la seguridad y la eficacia de Diovan HCT en niños menores de 18 años.

## Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### **Contraindicaciones**

**Hipersensibilidad conocida al valsartán, a la hidroclorotiazida, a otras sulfonamidas o a cualquiera de los excipientes de Diovan HCT.**

**Embarazo.**

**Debido al componente de hidroclorotiazida, Diovan HCT está contraindicado en los pacientes con anuria.**

**El uso concomitante de Diovan HCT con productos que contengan aliskireno en pacientes con diabetes mellitus o falla renal (FG <60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>).**

### **Advertencias Y Precauciones**

#### **Alteraciones de los electrolitos séricos**

**Debe tenerse precaución cuando se coadministra Diovan HCT con suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros fármacos que pueden aumentar las concentraciones de potasio (heparina, etc.).**

**Los diuréticos tiazídicos pueden desencadenar una hipopotasemia o agravar una hipopotasemia previa. Los diuréticos tiazídicos deben administrarse con cautela en los pacientes con trastornos asociados a una pérdida acrecentada de potasio, como las nefropatías con pérdida de sal y el deterioro prerrenal (cardiogeno) de la función renal. Si la hipopotasemia se acompaña de signos clínicos (como debilidad muscular, paresia o alteraciones del electrocardiograma), debe interrumpirse la administración de Diovan HCT. Se recomienda corregir la hipopotasemia y cualquier hipomagnesemia coexistente antes de comenzar la administración de una tiazida. Es necesario determinar de forma periódica las concentraciones séricas de potasio y magnesio. En todos los pacientes que reciban diuréticos tiazídicos se debe vigilar el desequilibrio electrolítico, especialmente las cifras de potasio.**

**Los diuréticos tiazídicos pueden provocar la aparición de hiponatremia y alcalosis hipoclorémica o agravar una hiponatremia existente. Se han descrito casos aislados de hiponatremia acompañada de síntomas neurológicos (náuseas, desorientación progresiva, apatía). Se recomienda la vigilancia periódica de las concentraciones séricas de sodio.**

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### **Pacientes con hiponatremia o hipovolemia**

En casos raros, los pacientes con hiponatremia o hipovolemia severas, como los que reciben dosis elevadas de diuréticos, pueden experimentar una hipotensión sintomática tras el inicio del tratamiento con Diovan HCT. Diovan HCT debe usarse únicamente después de corregir la hiponatremia o hipovolemia existentes; de lo contrario, el tratamiento debe iniciarse con una estricta supervisión médica.

Hipotensión, se debe colocar al paciente en decúbito supino y, si fuera necesario, se le administrará una infusión intravenosa de solución fisiológica. El tratamiento puede continuarse una vez que se haya estabilizado la tensión arterial.

### **Pacientes con estenosis de la arteria renal**

Diovan HCT debe usarse con cautela como tratamiento de la hipertensión en los pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal y en los pacientes con un solo riñón que presenten estenosis de la arteria renal, ya que en estos casos podrían aumentar la urea sanguínea y la creatinina sérica.

### **Pacientes con disfunción renal**

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve o moderada (FG  $\geq 30$  ml/min). Debido al componente de hidroclorotiazida, Diovan HCT debe usarse con precaución en los pacientes con disfunción renal severa (FG  $< 30$  ml/min). Los diuréticos tiazídicos pueden provocar azoemia en los pacientes con insuficiencia renal crónica. No son eficaces como monoterapia en los pacientes con disfunción renal severa (FG  $< 30$  ml/min), pero pueden resultar útiles si se utilizan con cautela en combinación con un diurético del asa, incluso en los pacientes con FG  $< 30$  ml/min.

Debe evitarse el uso simultáneo de ARA –como el valsartán– o de IECA con aliskireno en pacientes con disfunción renal severa (FG  $< 30$  ml/min).

### **Pacientes con disfunción hepática**

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve o moderada. Diovan HCT debe usarse con precaución especial en pacientes con trastornos obstructivos biliares y en aquellos con disfunción hepática severa.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### **Angioedema**

**Se han registrado casos de angioedema, con afectación de la laringe y la glotis y consiguiente obstrucción de las vías respiratorias o hinchazón del rostro, los labios, la faringe o la lengua en pacientes tratados con valsartán, algunos de los cuales tenían antecedentes de angioedema con otros fármacos, como los IECA. En los pacientes que presenten angioedema se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Diovan HCT y no volver a administrar el medicamento.**

### **Lupus eritematoso sistémico**

**Los diuréticos tiazídicos, como la hidroclorotiazida, pueden agravar o activar el lupus eritematoso sistémico.**

### **Otros trastornos metabólicos**

**Los diuréticos tiazídicos, como la hidroclorotiazida, pueden alterar la tolerancia a la glucosa y aumentar las concentraciones séricas de colesterol y triglicéridos.**

**Como otros diuréticos, la hidroclorotiazida puede elevar la concentración sérica de ácido úrico debido a la menor depuración de este último, y puede provocar hiperuricemia o agravarla y desencadenar una crisis de gota en los pacientes propensos.**

**Las tiazidas reducen la excreción urinaria de calcio y pueden aumentar ligeramente el calcio sérico en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Dado que la hidroclorotiazida puede aumentar las concentraciones séricas de calcio, se debe usar con cautela en los pacientes con hipercalcemia. Una hipercalcemia pronunciada que no responda a la retirada de la tiazida o sea igual o superior a 12 mg/dl puede ser una manifestación de un proceso hipercalcémico subyacente ajeno a la tiazida.**

**En algunos pacientes que recibieron tratamiento prolongado con una tiazida se han observado alteraciones patológicas de las glándulas paratiroides cuando el paciente presentaba hipercalcemia e hipofosfatemia. Si se presenta una hipercalcemia, es necesario esclarecer el diagnóstico.**

### **Generales**

**Las reacciones de hipersensibilidad a la hidroclorotiazida son más probables en los pacientes alérgicos y asmáticos.**

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### **Glaucoma agudo de ángulo estrecho**

La hidroclorotiazida, una sulfonamida, se ha asociado a una reacción idiosincrásica que produce miopía transitoria aguda y glaucoma agudo de ángulo estrecho. Sus síntomas son la aparición brusca de agudeza visual disminuida o dolor ocular, y ocurren generalmente en las primeras horas o las primeras semanas del tratamiento. Si no se trata, el glaucoma agudo de ángulo estrecho puede conducir a una pérdida de visión permanente.

El tratamiento primario consiste en interrumpir cuanto antes la administración de la hidroclorotiazida. Si la presión intraocular permanece descontrolada, hay que considerar la posibilidad de tratamiento médico o quirúrgico urgente. Entre los factores de riesgo de aparición de un glaucoma agudo de ángulo estrecho figuran los antecedentes de alergia a las sulfonamidas o la penicilina.

**Pacientes con insuficiencia cardíaca o que hayan sufrido un infarto de miocardio**

En los pacientes cuya función renal pueda depender de la actividad del sistema renino-angiotensino-aldosterónico (como son los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa), el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o con antagonistas de los receptores de la angiotensina se ha asociado a oliguria o a azoemia progresiva y, en casos infrecuentes, a insuficiencia renal aguda o fallecimiento. La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca o que hayan sufrido un infarto de miocardio debe incluir siempre un análisis de la función renal.

### **Doble bloqueo del sistema de renina-angiotensina (SRA)**

Existen pruebas de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, bloqueadores del receptor de la angiotensina II o aliskireno aumenta el riesgo de hipotensión, hipercalcemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). Por lo tanto, no se recomienda el uso combinado de bloqueo doble del RAAS mediante inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de la angiotensina II o aliskireno.

**Si se considera que la terapia de doble bloqueo es absolutamente necesaria, esto sólo debe realizarse bajo supervisión de un especialista y con estrecho**

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





**monitoreo de la función renal, electrolitos y presión arterial.**

**Los inhibidores de la ECA y los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II no deben utilizarse concomitantemente en pacientes con nefropatía diabética.**

### **Cáncer de piel no melanocítico**

**Según el registro danés de tumores malignos, en dos estudios epidemiológicos se observó un incremento del riesgo de cáncer de piel no melanocítico (CPNM) (carcinoma basocelular [CBC] y carcinoma de células escamosas [CCE]) a medida que aumenta la dosis acumulada de la exposición a la hidroclorotiazida. Se observa un aumento del riesgo de CPNM con el uso a largo plazo. Las propiedades fotosensibilizadoras de la hidroclorotiazida podrían actuar como mecanismo para el CPNM.**

**Se debe informar a los pacientes tratados con hidroclorotiazida sobre el riesgo de CPNM y se les debe aconsejar que se revisen la piel regularmente para detectar nuevas lesiones y que comuniquen de inmediato cualquier lesión cutánea sospechosa. A fin de minimizar el riesgo de cáncer de piel, se debe informar a los pacientes sobre posibles medidas preventivas, tales como la limitación de la exposición a la luz solar y una protección adecuada cuando estén expuestos a la luz solar. Las lesiones cutáneas sospechosas se deben examinar de inmediato, pudiendo incluir un examen histológico de las biopsias. El uso de hidroclorotiazida también se debe reconsiderar en pacientes con antecedentes de CPNM**

### **Nuevas reacciones adversas:**

**Se presentan a continuación —por clase de órgano, aparato o sistema— las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos y las anomalías de análisis clínicos que aparecieron con más frecuencia con la combinación de valsartán e hidroclorotiazida que con el placebo, así como los informes individuales posteriores a la comercialización. Durante el tratamiento con valsartán/hidroclorotiazida pueden presentarse las mismas reacciones adversas que se han descrito con sus componentes individuales, aunque dichas reacciones no se hayan observado en los ensayos clínicos.**

Acta No. 04 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

**Las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de frecuencia, aplicando la convención siguiente: muy frecuentes ( $>1/10$ ); frecuentes (de  $>1/100$  a  $<1/10$ ); infrecuentes (de  $>1/1000$  a  $<1/100$ ); raras (de  $>1/10000$  a  $<1/1000$ ); muy raras ( $<1/10000$ ); de frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran por orden de gravedad decreciente.**

Acta No. 04 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)





**Tabla 1 Frecuencia de las reacciones adversas con valsartán/hidroclorotiazida**

<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
De frecuencia desconocida	<b>Neutropenia</b>
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Infrecuente	<b>Deshidratación</b>
De frecuencia desconocida	<b>Hipopotasemia, hiponatremia</b>
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy rara	<b>Mareo</b>
Infrecuente	<b>Parestesias</b>
De frecuencia desconocida	<b>Síncope</b>
<b>Trastornos oculares</b>	
Infrecuente	<b>Visión borrosa</b>
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	
Infrecuente	<b>Acúfenos</b>
<b>Trastornos vasculares</b>	
Infrecuente	<b>Hipotensión</b>
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Infrecuente	<b>Tos</b>
De frecuencia desconocida	<b>Edema pulmonar no cardiogénico</b>
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy rara	<b>Diarrea</b>
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Infrecuentes	<b>Mialgia</b>
Muy rara	<b>Artralgia</b>
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
De frecuencia desconocida	<b>Alteración renal</b>
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Infrecuente	<b>Fatiga</b>
<b>Exploraciones complementarias</b>	
De frecuencia	<b>Ácido úrico elevado en</b>

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



desconocida

sangre, bilirrubina y creatinina elevadas en sangre, urea elevada en sangre

También se han observado los eventos siguientes durante los ensayos clínicos efectuados en pacientes hipertensos, con independencia de su asociación causal con el fármaco del estudio: dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, ansiedad, artritis, astenia, dolor de espalda, bronquitis, bronquitis aguda, dolor torácico, mareo postural, dispepsia, disnea, boca seca, epistaxis, disfunción eréctil, gastroenteritis, cefalea, hiperhidrosis, hipoestesia, influenza, insomnio, esguince de ligamento, espasmos musculares, distensión muscular, congestión nasal, nasofaringitis, náuseas, cervicalgia, edema, edema periférico, otitis media, dolor en una extremidad, palpitaciones, dolor faringolaríngeo, polaquiuria, pirexia, sinusitis, congestión sinusal, somnolencia, taquicardia, infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto urinario, vértigo, infecciones víricas, trastornos de la vista.

### Información adicional sobre los componentes individuales

Las reacciones adversas notificadas previamente con uno de los componentes individuales constituyen efectos indeseables potenciales de Diovan HCT, aunque no se hayan observado en los ensayos clínicos ni después de la comercialización.

### Valsartán

Tabla 2 Frecuencia de las reacciones adversas con el valsartán

<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
De frecuencia desconocida	Hemoglobina disminuida, hematocrito disminuido, trombocitopenia
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>	
De frecuencia desconocida	Hipersensibilidad, incluida la enfermedad del suero
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
De frecuencia desconocida	Potasio elevado en sangre
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	
Infrecuente	Vértigo

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<b>Trastornos vasculares</b>	
De frecuencia desconocida	Vasculitis
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Infrecuente	Dolor abdominal
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
De frecuencia desconocida	Prueba de función hepática anormal
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
De frecuencia desconocida	Angioedema, dermatitis ampollosa, erupción, prurito
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
De frecuencia desconocida	Insuficiencia renal

También se han observado los eventos siguientes durante los ensayos clínicos efectuados en pacientes hipertensos, con independencia de su asociación causal con el fármaco del estudio: artralgia, astenia, dolor de espalda, diarrea, mareo, cefalea, insomnio, libido disminuida, náuseas, edema, faringitis, rinitis, sinusitis, infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones víricas.

### Hidroclorotiazida

Tabla 3 Frecuencia de las reacciones adversas con la hidroclorotiazida

<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)</b>	
De frecuencia desconocida:	Cáncer de piel no melanocítico (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Rara:	Trombocitopenia, a veces con púrpura
Muy rara:	Leucopenia, agranulocitosis, insuficiencia de la médula ósea y anemia hemolítica
De frecuencia desconocida:	Anemia aplásica

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>	
<b>Muy rara:</b>	<b>Vasculitis necrosante, reacciones de hipersensibilidad y dificultad respiratoria, incluidos neumonitis y edema pulmonar</b>
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
<b>Muy frecuente:</b>	<b>Sobre todo con dosis elevadas lípidos elevados en sangre</b>
<b>Frecuente:</b>	<b>Hipomagnesemia, hiperuricemia, apetito disminuido</b>
<b>Rara:</b>	<b>Hipercalcemia, hiperglucemia, glucosuria y agravamiento del estado metabólico diabético</b>
<b>Muy rara:</b>	<b>Alcalosis hipoclorémica</b>
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
<b>Rara:</b>	<b>Trastornos del sueño</b>
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
<b>Rara:</b>	<b>Cefalea, mareo, depresión y parestesias</b>
<b>Trastornos oculares</b>	
<b>Rara:</b>	<b>Alteración visual, especialmente en las primeras semanas de tratamiento</b>
<b>De frecuencia desconocida:</b>	<b>Glaucoma de ángulo estrecho</b>
<b>Trastornos cardíacos</b>	
<b>Rara:</b>	<b>Arritmias</b>
<b>Trastornos vasculares</b>	
<b>Frecuente:</b>	<b>Hipotensión ortostática, que puede agravarse con el consumo de bebidas alcohólicas, anestésicos o sedantes</b>
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
<b>Frecuente:</b>	<b>Náuseas leves y vómitos</b>

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





<b>Rara:</b>	<b>Molestia abdominal, estreñimiento y diarrea</b>
<b>Muy rara:</b>	<b>Pancreatitis</b>
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
<b>Rara:</b>	<b>Colestasis o ictericia</b>
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
<b>Frecuente:</b>	<b>Urticaria y otras formas de erupción</b>
<b>Rara:</b>	<b>Reacción de fotosensibilidad</b>
<b>Muy rara:</b>	<b>Necrólisis epidérmica tóxica, reacciones cutáneas del tipo del lupus eritematoso cutáneo, reactivación del lupus eritematoso cutáneo</b>
<b>De frecuencia desconocida</b>	<b>Eritema multiforme</b>
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
<b>De frecuencia desconocida</b>	<b>Espasmos musculares</b>
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
<b>De frecuencia desconocida:</b>	<b>Insuficiencia renal aguda, trastorno renal</b>
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	
<b>Frecuente:</b>	<b>Disfunción eréctil</b>
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
<b>De frecuencia desconocida:</b>	<b>Pirexia, astenia</b>

**3.1.9.3 FELDENE ® 20 mg  
FELDENE FLASH 20 mg TABLETAS  
FELDENE ® INTRAMUSCULAR 40 mg**

Expediente : 19961189 / 45777 / 224257  
Radicado : 20181232300 / 20181232306 / 20181232311  
Fecha : 13/11/2018

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud  
es de todos

Minsalud

Interesado : Pfizer S.A.S.

**Composición:**

Cada cápsula contiene 20 mg de piroxicam

Cada tableta contiene 20 mg de piroxicam

Cada mL de solución inyectable contiene 20mg de piroxicam

**Forma farmacéutica:**

Cápsula dura

Tableta de disolución rápida

Solución para uso intramuscular

**Indicaciones:**

Capsula dura / tableta:

Antiinflamatorio

**Solución inyectable:**

Vasoconstrictor descongestionante de la mucosa nasal. Coadyuvante en el tratamiento de la infección del oído medio

**Contraindicaciones:**

Capsula dura / tableta:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Asma, urticaria, reacciones alérgicas a ácido acetilsalicílico u otros aines; se han reportado reacciones anafilácticas severas, incluso fatales. Manejo del dolor posoperatorio de cirugía de revascularización coronaria. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurotico. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica y disfunción hepática severa.

**Advertencias:**

Tercer trimestre de embarazo y lactancia. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min). Insuficiencia hepática moderada. En el caso del ácido acetil salicílico (asa) debe evitarse su uso en niños con enfermedades virales agudas. Se podría aumentar el riesgo de eventos trombóticos de origen cardiovascular; infarto

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



agudo de miocardio y accidente cerebrovascular potencialmente fatales. El antecedente de enfermedad cardiovascular, factores de riesgo para enfermedad cardiovascular y tratamientos prolongados con aines aumentan el riesgo. El uso concomitante con asa incrementa el riesgo de eventos adversos gastrointestinales serios, como sangrado, ulceración y perforación gastrointestinal potencialmente fatal, especialmente en adulto mayor. El consumo de alcohol y tabaco aumentan el riesgo. Se recomienda que se inicie el tratamiento bajo prescripción médica con las dosis más bajas y por el menor tiempo requerido.

**Solución inyectable:**

- Las gotas nasales de oximetazolina no deben ser utilizados:
  - En pacientes con hipersensibilidad conocida a la oximetazolina u otros agentes adrenérgicos, o a cualquier componente del producto medicamentoso;
  - En pacientes tomando inhibidores de la monoamino oxidasa (imao) o en pacientes que han tomado imao en las dos semanas previas;
  - En pacientes con un glaucoma de ángulo estrecho;
  - En pacientes lugeo de hipofisectomía trans - esfenoidal;
  - Donde existe inflamación de la piel y la mucosa del vestíbulo nasal y incrustación (rinitis seca);
  - En pacientes con enfermedad cardiovascular aguda o asma cardíaca;
  - En pacientes con hipertensión severa.
- <clorhidrato de oximetazolina 0.25 mg/ml (0.025%)>
- Oximetazolina al 0.025% no debe ser utilizada en niños menores de 2 años de edad.

**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
- Nuevas contraindicaciones y advertencias
- Información para prescribir basada en CDS versión 14.0 de Agosto 15 de 2018

**Nueva dosificación:**

Posología y método de administración.

Es posible reducir al mínimo los efectos indeseables usando la mínima dosis efectiva durante el tiempo más corto necesario para controlar los síntomas.

**Posología.**

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Artritis reumatoide, osteoartritis (artrosis, enfermedad articular degenerativa), espondilitis anquilosante.

La dosis inicial recomendada es de 20 mg administrados en una dosis única diaria. La mayoría de los pacientes se mantendrá con 20 mg al día. Un grupo relativamente pequeño de pacientes se puede mantener con 10 mg al día (véase la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso, efectos gastrointestinales (GI).)

Gota aguda.

Debido a su perfil de seguridad GI (véase secciones 4.3 Contraindicaciones y 4.4 advertencias especiales y precauciones para el uso), piroxicam no debe utilizarse en el tratamiento de primera línea para gota aguda cuando esté indicado un AINEs. Por la misma razón, no debe utilizarse para tratar gota aguda en pacientes que tengan un mayor riesgo de desarrollar eventos adversos GI graves (véase sección 4.4 Advertencias especiales y precauciones para el uso). El tratamiento se debe iniciar con una dosis única de 40 mg, seguida en los próximos 4 a 6 días con 40 mg al día, administrados en dosis única o en dosis divididas. El piroxicam no está indicado en el tratamiento a largo plazo de la gota.

Trastornos musculoesqueléticos agudos.

Debido a su perfil de seguridad GI, piroxicam no debe utilizarse en el tratamiento de primera línea para trastornos musculoesqueléticos agudos cuando esté indicado un AINEs. Por la misma razón, no debe utilizarse para tratar trastornos musculoesqueléticos agudos en pacientes que tengan un mayor riesgo de desarrollar eventos adversos GI graves (ver sección 4.4 Advertencias especiales y precauciones para el uso). El tratamiento debe comenzar con 40 mg al día durante los primeros dos días administrados en dosis única o en dosis divididas. Durante los restantes 7 a 14 días del periodo de tratamiento, la dosis se debe reducir a 20 mg al día.

Dolor postoperatorio y postraumático.

La dosis recomendada es de 20 mg, administrados en una dosis única diaria.

Dismenorrea.

Debido a su perfil de seguridad GI, piroxicam no debe utilizarse en el tratamiento de primera línea para la dismenorrea cuando esté indicado un AINEs. Por la misma razón, no debe utilizarse para tratar dismenorrea en pacientes que tengan un mayor riesgo de desarrollar eventos adversos GI graves. El tratamiento de la dismenorrea primaria se inicia tan pronto como aparezcan los síntomas con una dosis inicial recomendada de 40 mg administrada como dosis única diaria durante los primeros



dos días. El tratamiento se puede continuar en lo sucesivo con una dosis única diaria de 20 mg durante los siguientes tres días si es necesario.

Inflamación del tracto respiratorio superior:

La dosis para adultos es de 20 mg por vía oral y una vez al día durante cinco a siete días.

Uso en niños.

Artritis reumatoide juvenil (ARJ).

La posología recomendada en los niños con ARJ se basa en el peso corporal así:

Peso (kg)	Dosis (mg)
Menos de 15	5
16 a 25	10
26 a 45	15
Más de 46	20

El medicamento se debe tomar una vez al día.

Administración.

Oral (cápsulas, forma farmacéutica de disolución rápida)

El piroxicam en FDDF (Forma de dosificación de disolución rápida) se puede tragar con agua, o ponerlo sobre la lengua para que se disperse y luego tragarla con saliva o agua como una suspensión. El piroxicam en FDDF se disuelve casi instantáneamente en la boca en presencia de agua o saliva.

Intramuscular.

El piroxicam intramuscular es apropiado para el tratamiento inicial de afecciones agudas y las exacerbaciones agudas de afecciones crónicas. Para la continuación del tratamiento, se deben utilizar las formas farmacéuticas orales (cápsulas, o forma farmacéutica de disolución rápida). La posología del piroxicam intramuscular es idéntica a la posología del piroxicam oral.

La inyección intramuscular de piroxicam se debe hacer usando una técnica aséptica en un músculo relativamente grande. El lugar preferido es el cuadrante superior externo de la nalga (es decir, el glúteo mayor). Igual que sucede con todas las inyecciones intramusculares, es necesario succionar para evitar la inyección inadvertida en un vaso sanguíneo.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Administración combinada.

La posología diaria total de piroxicam administrado en cápsulas, en forma farmacéutica de disolución rápida, e inyección intramuscular no deben exceder la dosificación máxima diaria recomendada que se indicó anteriormente.

Nuevas contraindicaciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Enfermedad ácido péptica, úlcera gastrointestinal, sangrado o perforación o antecedentes de las mismas.

Hipersensibilidad conocida al principio activo o excipientes.

No usar si el ácido acetilsalicílico y otros AINEs inducen: asma, pólipos nasales, angioedema, edema angioneurótico, broncoespasmo, rinitis aguda, urticaria, o reacciones alérgicas a ácido acetyl salicílico u otros AINEs; por potencial de sensibilidad cruzada.

Cirugía de derivación coronaria con injerto (CABG), revascularización coronaria. Insuficiencias renal, hepática, o cardíaca graves.

Advertencias:

Tercer trimestre de embarazo y lactancia.

El uso concomitante de dos aines sistémicos puede incrementar la frecuencia de úlceras

Se podría aumentar el riesgo de eventos trombóticos de origen cardiovascular; infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular potencialmente fatales.

El antecedente de enfermedad cardiovascular, factores de riesgo para enfermedad cardiovascular y tratamientos prolongados con aines aumentan el riesgo.

Puede conllevar al desarrollo de hipertensión de novo o al empeoramiento de estados hipertensivos previos; retención de líquidos y edema; eventos adversos gastrointestinales graves incluidos inflamación, hemorragia, ulceración, y perforación, que pueden ser mortales; en raros casos, reacciones cutáneas, nefritis intersticial, glomerulitis, necrosis papilar y síndrome nefrótico.

El riesgo de hemorragia aumenta con el uso concomitante de anticoagulantes orales.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





Causa elevación de las enzimas hepáticas, ictericia, hepatitis fulminante, necrosis hepática y falla hepática;

Para feldene inyectable:

Contiene alcohol bencílico no usar en lactantes y/o niños prematuros.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe incluir en contraindicaciones tercer trimestre de embarazo e incluir en precauciones y advertencias “su seguridad y eficacia no ha sido establecida en menores de 12 años”, por tanto no se recomienda su uso en este grupo etario y se debe retirar la posología correspondiente.

El interesado debe retirar la indicación “Inflamación del tracto respiratorio superior” o en su defecto debe allegar información clínica que sustente la seguridad y eficacia para la misma realizando el trámite correspondiente de modificación de indicaciones.

#### 3.1.9.4 TRI-LUMA® CREMA

Expediente : 19931579  
Radicado : 20181100303  
Fecha : 22/05/2018  
Interesado : Galderma de Colombia S.A.

Composición: Cada 100g de crema contiene 0.05g de Tretinoína + 0.01g de Fluocinolona Acetonida + 4g de Hidroquinona

Forma farmacéutica: Crema tópica

Indicaciones: Tratamiento de las anormalidades de la hiperpigmentación tales como melasma y las hiperpigmentaciones post-inflamatorias.

Contraindicaciones: Contraindicada en individuos con una historia de hipersensibilidad, alergia, o intolerancia al producto o a cualquiera de sus componentes. Contiene en su fórmula sulfito de sodio que puede causar reacciones de hipersensibilidad especialmente en asmáticos.

Acta No. 04 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. 2018012816 emitido mediante Acta No. 23 de 2018, numeral 3.1.9.11, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión P51214-2
- Información para prescribir Versión P51214-2

Nueva dosificación:

Aplicar una fina capa de TRI-LUMA Crema sobre el área afectada una vez al día, en la noche, a lo menos 30 minutos antes de acostarse.

Lave suavemente su rostro y cuello con un limpiador suave. Enjuague y seque su piel. Aplique una delgada película TRI-LUMA crema sobre las áreas hiperpigmentadas de melasma incluyendo aproximadamente 1 a 1,5 cm de piel normal alrededor de la lesión, masajeadando la piel suave y uniformemente. No use vendajes oclusivos.

La terapia debe discontinuarse cuando se alcanza el control del cuadro clínico.

Durante el día, use protector solar con factor de protección solar 30, y vestimenta protectora. Evite la excesiva exposición a la luz solar. Los pacientes pueden usar humectantes y/o cosméticos durante el día.

TRI-LUMA Crema es solo para uso tópico. No es para uso oral, oftálmico ni intravaginal.

Uso pediátrico: La seguridad y eficacia de TRI-LUMA Crema en pacientes menores de 18 años no han sido establecidas.

Uso geriátrico: Los estudios clínicos con TRI-LUMA Crema no incluyeron un número suficiente de personas de 65 años o más para determinar si éstos responden de forma diferente a las personas más jóvenes.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Contraindicaciones:

TRI-LUMA Crema está contraindicado en individuos con historia de hipersensibilidad, a este producto o a alguno de sus componentes.

No se recomienda su uso durante el Embarazo y lactancia

#### Advertencias y precauciones:

##### Hipersensibilidad

TRI-LUMA Crema contiene metabisulfito de sodio, un sulfito que puede causar reacciones alérgicas incluyendo síntomas anafilácticos y episodios asmáticos con riesgo de muerte del paciente en personas susceptibles. En caso que se produzca anafilaxia, asma u otras reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas instituir una terapia adecuada y discontinuar TRI-LUMA. También puede producirse dermatitis alérgica de contacto.

##### Ocronosis exógena

TRI-LUMA crema contiene hidroquinona, la cual puede producir ocronosis exógena, un oscurecimiento gradual de color azul negruzco en la piel, si ésta aparece deberá discontinuarse inmediatamente la terapia. La mayoría de los pacientes que desarrollaron esta condición son de raza negra, pero también puede ocurrir en pacientes caucásicos e hispanos.

##### Efectos en el sistema endocrino

TRI-LUMA Crema contiene el corticosteroide acetinado de fluocinolona. La absorción sistémica de los corticosteroides tópicos puede producir una supresión reversible del eje hipotalámico hipofisario suprarrenal (HPA), con potencial de insuficiencia glucocorticoidea luego de la suspensión del tratamiento. Debido a la absorción sistémica de corticosteroides tópicos, también se pueden manifestar Síndrome de Cushing, hiperglicemia y glucosuria durante el tratamiento. Si se observa supresión del eje HPA el uso de TRI-LUMA Crema deberá suspenderse. Generalmente se recupera la función del eje HPA luego de la suspensión de corticosteroides tópicos.

El test de estimulación de ACTH o cosintropina puede ser útil en la evaluación de pacientes con

##### Reacciones cutáneas

La hipersensibilidad cutánea a los principios activos de TRI-LUMA Crema ha sido reportada en la literatura. En un estudio de prueba de parche para determinar la

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



potencial sensibilización en 221 voluntarios sanos, 3 voluntarios desarrollaron reacciones de sensibilidad a TRI-LUMA Crema o sus componentes.

TRI-LUMA Crema contiene hidroquinona y tretinoína, las cuales pueden causar una irritación leve a moderada. En el lugar de aplicación se puede producir irritación local como enrojecimiento, peeling, leve sensación de ardor, sequedad y prurito. Un enrojecimiento transitorio o una sensación leve de ardor no es motivo para interrumpir el tratamiento. Si una reacción sugiere hipersensibilidad o irritación química, el uso de la medicación deberá ser suspendida.

Los pacientes deben evitar el uso de jabones y limpiadores medicinales o abrasivos, jabones y cosméticos con efectos secantes, productos con altas concentraciones de alcohol y astringentes, y otros irritantes o queratolíticos durante el tratamiento con TRI-LUMA Crema. Se advierte a los pacientes acerca del uso concomitante de medicamentos que se sabe son fotosensibilizantes.

#### Precauciones de uso

La seguridad y eficacia de TRI-LUMA Crema en pacientes con piel de Fitzpatrick tipos V y VI no han sido estudiadas. No puede excluirse el blanqueado excesivo que da como resultado un efecto cosmético no deseado en pacientes con piel más oscura.

TRI-LUMA Crema ha mostrado ser seguro en el tratamiento intermitente del melasma, con un tratamiento acumulativo de al menos 180 días. Debido a que el melasma generalmente recurre con la discontinuación de TRI-LUMA Crema, los pacientes pueden ser tratados nuevamente con TRI-LUMA hasta que el melasma desaparezca. Los pacientes deben evitar la exposición a la luz solar, utilizar protección solar con FPS apropiado y ropa de protección.

#### Embarazo y Lactancia

##### Embarazo

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. TRI-LUMA Crema contiene tretinoína, componente teratogénico que puede causar muerte embrio-fetal, alteración del crecimiento fetal, malformaciones congénitas y déficit neurológico potencial.

En un estudio de aplicación dérmica en el que se usó TRI-LUMA Crema en conejos hembras preñadas, se registró un aumento en el número de muertes in útero y un

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



descenso en el peso fetal en crías de madres tratadas tópicamente con la droga del producto medicinal.

En un estudio de aplicación dérmica en ratones hembras preñadas tratadas con TRI-LUMA Crema durante la organogénesis hubo evidencia de teratogenicidad del tipo esperado con tretinoína. Estas alteraciones morfológicas incluyeron paladar hendido, lengua saliente, ojos abiertos, hernia umbilical y pliegue retinal o displasia.

En un estudio de aplicación dérmica sobre los efectos gestacionales y postnatales con una dilución 1/10 de TRI-LUMA Crema en ratas, se observó un aumento en el número de crías nacidas muertas, descenso en el peso de las crías, y retraso en la separación prepucial. Se observó un aumento de la actividad total en crías tratadas en el día postnatal 22 y en todas las crías tratadas a las 5 semanas, un patrón consistente con efectos previamente notados en animales expuestos in útero al ácido retinoico. No se realizaron estudios adecuados sobre los efectos gestacionales tardíos y postnatales con la concentración final de Triluma Crema.

#### Lactancia

Los corticosteroides, cuando se administran por vía sistémica, se detectan en la leche materna. No se sabe si la aplicación tópica de TRI-LUMA Crema puede resultar en una absorción sistémica suficiente para producir cantidades detectables de acetónido de fluocinolona, hidroquinona o tretinoína en la leche materna.

Debido a que muchas drogas son excretadas en la leche materna, se deberán tomar precauciones cuando se administre TRI-LUMA Crema a mujeres que estén en período de lactancia. Se deberán tomar precauciones para evitar el contacto entre el lactante y TRI-LUMA Crema.

#### Efectos en la capacidad de conducir y operar maquinaria

No se han realizado estudios acerca de la capacidad de conducir y operar maquinaria. El uso sistémico de corticosteroides puede producir alteraciones visuales. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, debe consultar con un oftalmólogo, para evaluar la presencia de cataratas, glaucoma o enfermedades raras como Coriorretinopatía Serosa Central (CRSC).

#### Nuevas reacciones adversas:

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente a las tasas en los ensayos

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

En dos ensayos clínicos controlados, los eventos adversos fueron monitoreados en los 161 pacientes que utilizaron TRI-LUMA Crema una vez al día durante un período de tratamiento de 8 semanas. Hubo 102 (63%) pacientes que experimentaron al menos un evento adverso relacionado con el tratamiento durante estos estudios. Los eventos adversos más frecuentemente reportados fueron eritema, descamación, ardor, sequedad y prurito, en el sitio de aplicación. La mayoría de estos eventos fueron de severidad leve a moderada.

<b>Incidencia y Frecuencia de Eventos Adversos relacionados al Tratamiento con TRI-LUMA Crema en al menos el 1% o más de los Pacientes (N=161)</b>	
<b>Pacientes con eventos adversos relacionados con el tratamiento</b>	<b>Número (%) de Pacientes</b>
Eritema	66 (41%)
Descamación	61 (38%)
Ardor	29 (18%)
Sequedad	23 (14%)
Prurito	18 (11%)
Acné	8 (5%)
Parestesia	5 (3%)
Telangiectasia	5 (3%)
Hiperestesia	3 (2%)
Cambios pigmentarios	3 (2%)
Irritación	3 (2%)
Pápulas	2 (1%)
Rash de tipo acneico	1 (1%)
Rosácea	1 (1%)
Boca seca	1 (1%)
Rash	1 (1%)

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





Vesículas

1 (1%)

Los eventos adversos informados por al menos el 1% de los pacientes y juzgados por los investigadores, que estaban razonablemente relacionados con el tratamiento con TRI-LUMA Crema, de los estudios clínicos controlados y del estudio a largo plazo se resumen (en orden decreciente de frecuencia), como sigue:

En un estudio abierto de seguridad a largo plazo, los pacientes que tuvieron tratamiento acumulativo del melasma con TRI-LUMA Crema durante 6 meses mostraron un patrón similar de eventos adversos que en los estudios de 8 semanas.

Las siguientes reacciones adversas locales se han informado con corticosteroides tópicos. Pueden ocurrir con mayor frecuencia con el uso de vendajes–oclusivos, especialmente con corticosteroides más potentes. Estas reacciones se enumeran en un orden decreciente aproximado de ocurrencia: ardor, picazón, irritación, sequedad, foliculitis, erupciones acneiformes, hipopigmentación, dermatitis perioral, dermatitis alérgica de contacto, infección secundaria, atrofia de la piel, estrías, y miliaria.

Nuevas interacciones:

Interacciones: Se debe evitar el uso concomitante de medicamentos tópicos, productos con efecto abrasivo o secante como jabones, champús, limpiadores, cosméticos y astringentes (sobre todo los que contienen alcohol), champús o jabones medicinales, y otros irritantes o queratolíticos.

Se debe advertir especialmente a los pacientes sobre el uso concomitante de medicamentos fotosensibilizantes (como tiazidas, tetraciclinas, fluoroquinolonas, fenotiazidas, sulfonamidas).

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 23 de 2018 SEM, numeral 3.1.9.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el Inserto versión P51214-2 Información para prescribir Versión P51214-2 allegados en la respuesta al auto.

Adicionalmente, la Sala aclara el concepto del Acta No. 23 de 2018 SEM, numeral 3.1.9.1., en el sentido de indicar que las precauciones y advertencias son las siguientes y no como se encuentran en el Acta mencionada:

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## **Advertencias y precauciones :**

### **Hipersensibilidad**

**TRI-LUMA Crema contiene metabisulfito de sodio, un sulfito que puede causar reacciones alérgicas incluyendo síntomas anafilácticos y episodios asmáticos con riesgo de muerte del paciente en personas susceptibles. En caso que se produzca anafilaxia, asma u otras reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas instituir una terapia adecuada y discontinuar TRI-LUMA. También puede producirse dermatitis alérgica de contacto.**

### **Ocronosis exógena**

**TRI-LUMA crema contiene hidroquinona, la cual puede producir ocronosis exógena, un oscurecimiento gradual de color azul negruzco en la piel, si ésta aparece deberá discontinuarse inmediatamente la terapia. La mayoría de los pacientes que desarrollaron esta condición son de raza negra, pero también puede ocurrir en pacientes caucásicos e hispanos.**

### **Efectos en el sistema endocrino**

**TRI-LUMA Crema contiene el corticosteroide acetinado de fluocinolona. La absorción sistémica de los corticosteroides tópicos puede producir una supresión reversible del eje hipotalámico hipofisario suprarrenal (HPA), con potencial de insuficiencia glucocorticoidea luego de la suspensión del tratamiento. Debido a la absorción sistémica de corticosteroides tópicos, también se pueden manifestar Síndrome de Cushing, hiperglicemia y glucosuria durante el tratamiento. Si se observa supresión del eje HPA el uso de TRI-LUMA Crema deberá suspenderse. Generalmente se recupera la función del eje HPA luego de la suspensión de corticosteroides tópicos.**

**El test de estimulación de ACTH o cosintropina puede ser útil en la evaluación de pacientes con**

### **Reacciones cutáneas**

**La hipersensibilidad cutánea a los principios activos de TRI-LUMA Crema ha sido reportada en la literatura. En un estudio de prueba de parche para determinar la potencial sensibilización en 221 voluntarios sanos, 3 voluntarios desarrollaron reacciones de sensibilidad a TRI-LUMA Crema o sus componentes.**

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**TRI-LUMA Crema contiene hidroquinona y tretinoína, las cuales pueden causar una irritación leve a moderada. En el lugar de aplicación se puede producir irritación local como enrojecimiento, peeling, leve sensación de ardor, sequedad y prurito. Un enrojecimiento transitorio o una sensación leve de ardor no es motivo para interrumpir el tratamiento. Si una reacción sugiere hipersensibilidad o irritación química, el uso de la medicación deberá ser suspendida.**

**Los pacientes deben evitar el uso de jabones y limpiadores medicinales o abrasivos, jabones y cosméticos con efectos secantes, productos con altas concentraciones de alcohol y astringentes, y otros irritantes o queratolíticos durante el tratamiento con TRI-LUMA Crema. Se advierte a los pacientes acerca del uso concomitante de medicamentos que se sabe son fotosensibilizantes.**

#### **Precauciones de uso**

**La seguridad y eficacia de TRI-LUMA Crema en pacientes con piel de Fitzpatrick tipos V y VI no han sido estudiadas. No puede excluirse el blanqueado excesivo que da como resultado un efecto cosmético no deseado en pacientes con piel más oscura.**

**TRI-LUMA Crema ha mostrado ser seguro en el tratamiento intermitente del melasma, con un tratamiento acumulativo de al menos 180 días. Debido a que el melasma generalmente recurre con la discontinuación de TRI-LUMA Crema, los pacientes pueden ser tratados nuevamente con TRI-LUMA hasta que el melasma desaparezca.**

**Los pacientes deben evitar la exposición a la luz solar, utilizar protección solar con FPS apropiado y ropa de protección.**

#### **Embarazo y Lactancia**

##### **Embarazo**

**No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.**

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**TRI-LUMA Crema contiene tretinoína, componente teratogénico que puede causar muerte embio-fetal, alteración del crecimiento fetal, malformaciones congénitas y déficit neurológico potencial.**

**En un estudio de aplicación dérmica en el que se usó TRI-LUMA Crema en conejos hembras preñadas, se registró un aumento en el número de muertes in útero y un descenso en el peso fetal en crías de madres tratadas tópicamente con la droga del producto medicinal.**

**En un estudio de aplicación dérmica en ratones hembras preñadas tratadas con TRI-LUMA Crema durante la organogénesis hubo evidencia de teratogenicidad del tipo esperado con tretinoína. Estas alteraciones morfológicas incluyeron paladar hendido, lengua saliente, ojos abiertos, hernia umbilical y pliegue retinal o displasia.**

**En un estudio de aplicación dérmica sobre los efectos gestacionales y postnatales con una dilución 1/10 de TRI-LUMA Crema en ratas, se observó un aumento en el número de crías nacidas muertas, descenso en el peso de las crías, y retraso en la separación prepucial. Se observó un aumento de la actividad total en crías tratadas en el día postnatal 22 y en todas las crías tratadas a las 5 semanas, un patrón consistente con efectos previamente notados en animales expuestos in útero al ácido retinoico. No se realizaron estudios adecuados sobre los efectos gestacionales tardíos y postnatales con la concentración final de TRILUMA Crema.**

#### **Lactancia**

**Los corticosteroides, cuando se administran por vía sistémica, se detectan en la leche materna. No se sabe si la aplicación tópica de TRI-LUMA Crema puede resultar en una absorción sistémica suficiente para producir cantidades detectables de acetónido de fluocinolona, hidroquinona o tretinoína en la leche materna.**

**Debido a que muchas drogas son excretadas en la leche materna, se deberán tomar precauciones cuando se administre TRI-LUMA Crema a mujeres que estén en período de lactancia. Se deberán tomar precauciones para evitar el contacto entre el lactante y TRI-LUMA Crema.**

#### **Efectos en la capacidad de conducir y operar maquinaria**

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**No se han realizado estudios acerca de la capacidad de conducir y operar maquinaria**

**El uso sistémico de corticosteroides puede producir alteraciones visuales. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, debe consultar con un oftalmólogo, para evaluar la presencia de cataratas, glaucoma o enfermedades raras como Coriorretinopatía Serosa Central (CRSC)**

### **3.1.9.5 TRUVADA® 300/200**

Expediente : 20009816  
Radicado : 20181228996  
Fecha : 07/11/2018  
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 200mg de Emtricitabina + 300mg de Tenofovir Disoproxil Fumarato

Forma farmacéutica:

Tableta recubierta

Indicaciones:

Truvada®, una combinación de emtriva® (emtricitabina) y viread® (tenofovir disoproxil fumarato), se indica en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por vih-1 en pacientes adultos y pediátricos a partir de los 12 años.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquier componente de la fórmula.

Precauciones y advertencias:

Acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis

Infección por vhb

Inicio reciente o agravamiento de la insuficiencia renal

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Coadministración con otros productos efectos óseos del tenofovir df: densidad mineral ósea, defectos en la mineralización:

Redistribución de grasas síndrome de reconstitución inmunológica

Falla virológica temprana

Contenido de lactosa

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión CO-OCT18-US-JUL 18
- Información para prescribir versión CO-OCT18-US-JUL18

Nueva dosificación:

Examen antes de iniciar Truvada para el tratamiento de la infección por VIH-1

Antes o al iniciar el tratamiento con Truvada, examinar a los pacientes con respecto a la infección por el virus de la hepatitis B.

Antes de iniciar el tratamiento y durante el uso de Truvada, con un régimen clínicamente apropiado, debe evaluarse la creatinina sérica, la depuración calculada de creatinina, la glucosuria y la proteinuria en todos los pacientes. En pacientes con enfermedad renal crónica, también evaluar el fósforo sérico.

Dosis recomendada para el tratamiento de la infección por VIH-1 en adultos y pacientes pediátricos con un peso corporal de al menos 35 kg

Truvada es un producto de asociación de dosis fijas de dos fármacos que contiene emtricitabina (FTC) y tenofovir disoproxil fumarato (TDF). La dosis recomendada de Truvada en pacientes adultos y pediátricos de 12 años o mayores, con un peso corporal superior o igual a 35 kg, es de una tableta (que contiene 200 mg de FTC y 300 mg de TDF) una vez al día, administrado por vía oral con o sin alimentos.

Ajuste de la dosis en pacientes con disfunción renal

La Tabla 1 presenta un ajuste del intervalo de administración para pacientes con disfunción renal. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min). No se han evaluado clínicamente la inocuidad ni la eficacia de estas recomendaciones de ajuste del intervalo de administración en los pacientes con disfunción renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min); por lo tanto, se debe controlar rigurosamente la respuesta clínica al tratamiento y la función renal en estos pacientes.

No se cuenta con datos que permitan recomendar una dosis para los pacientes pediátricos con disfunción renal.

Tabla 1 Ajuste del intervalo de administración de la dosis para pacientes adultos infectados con VIH-1 con alteración en la depuración de creatinina

	Depuración de creatinina (mL/min) <sup>a</sup>		
	≥ 50	30–49	< 30 (incluye pacientes que requieren hemodiálisis)
Intervalo de dosis recomendado	Cada 24 horas	Cada 48 horas	No se recomienda TRUVADA.

a. Calculado con el peso corporal ideal (delgado)

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Truvada está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad previamente comprobada a cualquiera de los componentes del producto. Truvada debe utilizarse únicamente en asociación con otros agentes antirretrovirales.

Precauciones y advertencias:

- Exacerbaciones agudas graves de la hepatitis B en pacientes con infección por el VHB
- Nueva aparición o empeoramiento de la insuficiencia renal
- Síndrome de reconstitución inmune
- Pérdida ósea y defectos de mineralización
- Riesgo de reacciones adversas debido a interacciones con otros fármacos
- Contenido de lactosa

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Exacerbaciones agudas graves de la hepatitis B en pacientes con infección por el VHB

A todos los pacientes se les debería realizar la prueba para detectar la presencia crónica del virus de la hepatitis B (VHB) antes, o al iniciar el tratamiento con Truvada.

Se han reportado casos de exacerbaciones graves agudas de la hepatitis B (descompensación hepática e insuficiencia hepática) en los pacientes con infección por el VHB que han interrumpido la administración de Truvada. Se debe controlar rigurosamente a los pacientes que padecen una infección por el VHB con seguimiento clínico y de laboratorio durante, por lo menos, varios meses después de interrumpir el tratamiento con Truvada. Si fuese conveniente, puede estar justificado el inicio del tratamiento contra la hepatitis B, especialmente en pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, ya que la exacerbación de la hepatitis después del tratamiento puede llevar a una descompensación hepática y a insuficiencia hepática. A las personas que no estén infectadas por el VHB se les debe ofrecer la vacunación.

Nueva aparición o empeoramiento de la insuficiencia renal

La emtricitabina y el tenofovir se eliminan principalmente a través de los riñones. Se han informado casos de disfunción renal, incluidos casos de insuficiencia renal aguda y síndrome de Fanconi (lesión tubular renal con hipofosfatemia grave), asociados con el uso de TDF, un componente de Truvada.

Antes de iniciar el tratamiento y durante el uso de Truvada, según se requiera clínicamente, evaluar la creatinina sérica, el aclaramiento de creatinina estimado, la glucosuria y la proteinuria en todos los pacientes. En los pacientes con enfermedad renal crónica evaluar también el fósforo sérico.

Se debe evitar el uso de Truvada con el uso reciente o simultáneo de un agente nefrotóxico (p. ej., dosis altas de antiinflamatorios no esteroideos [AINE] o múltiples AINE). Se han informado casos de insuficiencia renal aguda después de iniciar un tratamiento con dosis altas de AINE o múltiples AINE en pacientes infectados por el VIH con factores de riesgo de disfunción renal que se encontraban estables durante el tratamiento con TDF. Algunos pacientes requirieron hospitalización y tratamiento renal sustitutivo. De ser necesario, deben considerarse alternativas a los AINE en los pacientes con riesgo de disfunción renal.

La persistencia o el agravamiento del dolor óseo, el dolor en las extremidades, las fracturas, y/o el dolor o la debilidad musculares pueden ser manifestaciones de

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tubulopatía renal proximal y requieren una evaluación de la función renal en los pacientes con riesgo de disfunción renal.

#### Tratamiento de la infección por VIH-1

Se recomienda el ajuste del intervalo de dosificación de Truvada y el control estricto de la función renal en todos los pacientes con depuración calculada de creatinina de 30 a 49 mL/min. No se dispone de datos sobre la seguridad o la eficacia en pacientes con insuficiencia renal que recibieron Truvada según estas pautas de dosificación, de modo que el beneficio potencial de la terapia con Truvada se debe evaluar teniendo en cuenta el riesgo potencial de toxicidad renal. Truvada es recomendado en pacientes con depuración calculada de creatinina de menos de 30 mL/min o en pacientes que necesiten hemodiálisis.

#### Síndrome de reconstitución inmune

Se han notificado casos de síndrome de reconstitución inmune en pacientes que recibieron tratamiento antirretroviral combinado, incluso con Truvada. Durante la fase inicial del tratamiento antirretroviral combinado, los pacientes cuyo sistema inmunitario responde pueden presentar una respuesta inflamatoria ante infecciones oportunistas residuales o indolentes (por ejemplo, infección por *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* o tuberculosis), que pueden requerir evaluación y tratamiento adicionales.

También se han notificado casos de trastornos autoinmunitarios (como enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain Barré), que se produjeron en el contexto de reconstitución inmune; sin embargo, el momento de la aparición de estos trastornos es más variable, y pueden aparecer muchos meses después del inicio del tratamiento.

#### Pérdida ósea y defectos de mineralización

##### Densidad mineral ósea:

En estudios clínicos TDF (un componente de Truvada) estuvo asociado con disminuciones ligeramente mayores en la densidad mineral ósea (DMO) y aumentos en los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo, lo que sugiere un mayor recambio óseo con respecto a los comparadores. Los niveles séricos de la hormona paratiroidea y de la vitamina D 1,25 también fueron más altos en los sujetos que recibieron TDF.

Se llevaron a cabo estudios clínicos en los que se evaluó el TDF en sujetos pediátricos y adolescentes. En circunstancias normales, la DMO aumenta

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



rápidamente en los pacientes pediátricos. En los sujetos de entre 2 y menos de 18 años infectados por el VIH 1, los efectos óseos fueron similares a los observados en los sujetos adultos y sugieren un mayor recambio óseo. La ganancia total en la DMO corporal fue menor en los sujetos pediátricos infectados por el VIH 1 que recibieron tratamiento con TDF en comparación con los grupos de control. Se observaron tendencias similares en los sujetos adolescentes infectados por la hepatitis B crónica de entre 12 y menos de 18 años de edad tratados por hepatitis crónica B. En todos los estudios pediátricos, el crecimiento esquelético (estatura) no se vio afectado.

Se desconocen los efectos de los cambios asociados con el TDF en la DMO y en los marcadores bioquímicos sobre la salud ósea a largo plazo y sobre el riesgo futuro de fracturas. Debe considerarse la evaluación de la DMO en los pacientes adultos y pediátricos que tengan antecedentes de fracturas óseas patológicas u otros factores de riesgo para osteoporosis o pérdida de masa ósea. Si bien no se ha estudiado el efecto de los suplementos de calcio y vitamina D, dichos suplementos pueden ser beneficiosos. Se debe obtener el asesoramiento adecuado si se sospecha que existen anomalías óseas.

#### Defectos en la mineralización:

Se han informado casos de osteomalacia asociada a tubulopatía renal proximal, que se manifiesta como dolor óseo o dolor en las extremidades y que puede contribuir a fracturas en relación con el uso de tenofovir DF. También se han informado artralgias y dolor o debilidad musculares en los casos de tubulopatía renal proximal. Deben tenerse en cuenta la hipofosfatemia y la osteomalacia secundarias a la tubulopatía renal proximal en los pacientes con riesgo de disfunción renal que presenten persistencia o agravamiento de los síntomas óseos o musculares mientras reciben productos que contienen TDF.

#### Riesgo de reacciones adversas debido a interacciones con otros fármacos

El uso concomitante de Truvada y otros fármacos puede resultar en interacciones con otros fármacos conocidas o potencialmente significativas, algunas de las cuales pueden llevar a posibles reacciones adversas clínicamente significativas por mayores exposiciones de fármacos concomitantes.

Ver Tabla 4 para los pasos para prevenir o tratar estas posibles y conocidas interacciones farmacológicas significativas, incluyendo las recomendaciones de administración. Considerar el potencial para interacciones farmacológicas antes y durante el tratamiento con Truvada; revisar las medicaciones concomitantes durante

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la terapia con Truvada; y monitorear con respecto a reacciones adversas asociadas con los fármacos concomitantes.

#### Contenido de lactosa

Este producto no debe administrarse en pacientes con intolerancia a la lactosa o galactosa.

#### Nuevas reacciones adversas:

En otras secciones del prospecto se analizan las siguientes reacciones adversas:

- Exacerbación aguda grave de la hepatitis B en pacientes con infección por VHB.
- Nueva aparición o empeoramiento de la insuficiencia renal.
- Síndrome de reconstitución inmune.
- Pérdida ósea y defectos en la mineralización

#### Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las frecuencias de reacciones adversas observados en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las frecuencias de los estudios clínicos de otro medicamento y es posible que no reflejen las que se observan en la práctica.

Reacciones adversas a partir de la experiencia de los estudios clínicos en sujetos infectados por VIH-1

#### Estudios clínicos en sujetos adultos

En el Estudio 934, 511 sujetos sin terapia antirretroviral previa recibieron efavirenz (EFV) administrado en asociación con FTC+TDF (n=257) o zidovudina (AZT)/lamivudina (3TC) (n=254) durante 144 semanas. Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia superior o igual al 10 %, todos los grados), incluían diarrea, náuseas, fatiga, cefalea, mareos, depresión, insomnio, anomalías del sueño y erupción cutánea. La tabla 2 presenta las reacciones adversas aparecidas con el tratamiento (grados 2 a 4) que se produjeron en el 5 % o más de los pacientes tratados en cualquiera de los grupos de tratamiento.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La alteración del color de la piel, manifestada por hiperpigmentación se observó en el 3% de los sujetos que tomaban FTC + TDF y generalmente fue leve y asintomática. Se desconocen su mecanismo y su importancia clínica.

Tabla 2 Algunas reacciones adversas a (grados 2 a 4) informadas en el  $\geq 5\%$  de cualquiera de los grupos de tratamiento en el Estudio 934 (de 0 a 144 semanas)

	FTC + TDF + EFV <sup>b</sup>	AZT/3TC + EFV
	N = 257	N = 254
Fatiga	9 %	8 %
Depresión	9%	7%
Náusea	9%	7%
Diarrea	9%	5%
Mareo	8%	7%
Infecciones en las vías respiratorias superiores	8%	5%
Sinusitis	8%	4%
Erupciones cutáneas <sup>c</sup>	7%	9%
Cefalea	6%	5%
Insomnio	5%	7%
Nasofaringitis	5%	3%
Vómito	2%	5%

a. Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en todos los eventos adversos derivados del tratamiento, independientemente de la relación con el medicamento del estudio.

b. Desde la semana 96 hasta la 144 del estudio, los sujetos recibieron TRUVADA con efavirenz en lugar de FTC+ TDF con efavirenz

c. Entre las erupciones cutáneas se incluyen: erupción cutánea, erupción exfoliativa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción prurítica y erupción vesicular.

Anormalidades de laboratorio: Las anomalías de laboratorio observadas en este estudio fueron en general consistentes con las observadas en otros estudios de TDF y/o FTC (Tabla 3).

Tabla 3 Anormalidades de laboratorio significativas informadas en  $\geq 1\%$  de los sujetos de cualquiera de los grupos de tratamiento del Estudio 934 (de 0 a 144 semanas)





	FTC + TDF + EFV <sup>a</sup>	AZT/3TC + EFV
	N = 257	N = 254
Cualquier anormalidad de laboratorio de grado $\geq 3$	30%	26%
Colesterol en ayunas (> 240 mg/dl)	22%	24%
Creatina (M: > 990 (F: > 845 U/l)	9%	7%
Amilasa sérica (> 175 U/l)	8%	4%
Fosfatasa alcalina (> 550 U/l)	1%	0%
AST (M: > 180 (F: > 170 U/l)	3%	3%
ALT (M: > 215 (F: > 170 U/l)	2%	3%
Hemoglobina (< 8,0 mg/dl)	0%	4%
Hiperglucemia (> 250 mg/dl)	2%	1%
Hematuria (> 75 eritrocitos/campo de alta resolución)	3%	2%
Glucosuria ( $\geq 3+$ )	< 1%	1%
Neutrófilos (< 750/mm <sup>3</sup> )	3%	5%
Triglicéridos en ayunas (> 750 mg/dl)	4%	2%

a. Desde la semana 96 hasta la 144 del estudio, los sujetos recibieron TRUVADA con efavirenz en lugar de + FTC + TDF con efavirenz.

#### Estudios clínicos en sujetos pediátricos de 12 años o más

Emtricitabina: además de las reacciones adversas informadas en los adultos, se observaron anemia e hiperpigmentación en el 7% y en el 32%, respectivamente, de los sujetos pediátricos (3 meses a menos de 18 años de edad) que recibieron tratamiento con FTC en el mayor de dos estudios pediátricos abiertos no controlados (n = 116).

Tenofovir Disoproxil Fumarato: en un estudio clínico pediátrico realizado en sujetos de 12 a menos de 18 años de edad, las reacciones adversas observadas en los sujetos pediátricos que recibieron tratamiento con TDF fueron coherentes con las observadas en los estudios clínicos de TDF en adultos.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el Estudio 321 (12 a menos de 18 años de edad), la tasa media de ganancia de DMO en la Semana 48 fue menor en el grupo de tratamiento con TDF comparado con el de placebo. Seis sujetos tratados con TDF y un sujeto tratado con placebo tenían pérdida de la DMO en la columna lumbar significativa (mayor que 4%) en la Semana 48. Los cambios con respecto a los resultados Z de DMO iniciales fueron  $-0.341$  para la columna lumbar y  $-0.458$  para el cuerpo total en los 28 sujetos que fueron tratados con TDF durante 96 semanas.

En ambos estudios, no pareció ser afectado el crecimiento esquelético (altura).

Experiencia posterior a la comercialización

Durante el uso de TDF posterior a la aprobación, se identificaron las siguientes reacciones adversas. Durante el uso de FTC posterior a la aprobación, no se identificaron otras reacciones adversas. Debido a que las reacciones posteriores a la comercialización son informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar su frecuencia de manera confiable ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos del sistema inmune

Reacción alérgica, incluido angioedema

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Acidosis láctica, hipocalcemia, hipofosfatemia

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Disnea

Trastornos digestivos

Pancreatitis, aumento de la amilasa, dolor abdominal

Trastornos hepato biliarios

Esteatosis hepática, hepatitis, aumento de las enzimas hepáticas (por lo general, AST, ALT, gamma GT)

Trastornos en la piel y el tejido subcutáneo

Erupción cutánea

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Rabdomiólisis, osteomalacia (manifestada como dolor óseo y que puede contribuir a fracturas), debilidad muscular, miopatía

Trastornos renales y urinarios

Insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, necrosis tubular aguda, síndrome de Fanconi, tubulopatía renal proximal, nefritis intersticial (incluidos casos agudos), diabetes insípida nefrogénica, disfunción renal, aumento de la creatinina, proteinuria, poliuria

Acta No. 04 de 2019 SEM

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



### Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración

#### Astenia

Las siguientes reacciones adversas, que se enumeran debajo de los encabezados de los sistemas corporales anteriores, pueden ocurrir como consecuencia de una tubulopatía proximal renal: rabdomiólisis, osteomalacia, hipocalcemia, debilidad muscular, miopatía, hipofosfatemia.

#### Nuevas interacciones:

##### Fármacos que afectan la función renal

La FTC y el tenofovir se excretan principalmente por los riñones mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa. No se observaron interacciones medicamentosas debido a la competencia por la excreción renal. Sin embargo, la coadministración de Truvada con fármacos que se eliminan por secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones de FTC, tenofovir y/o el fármaco coadministrado. Algunos ejemplos incluyen, entre otros, aciclovir, adefovir dipivoxil, cidofovir, ganciclovir, valaciclovir, valganciclovir, aminoglucósidos (p. ej., gentamicina), y dosis altas de AINE o múltiples AINE. Los fármacos que disminuyen la función renal también pueden aumentar las concentraciones de FTC y/o tenofovir.

##### Interacciones establecidas y significativas

La Tabla 4 presenta una lista de las interacciones farmacológicas establecidas o clínicamente significativas. Las interacciones farmacológicas descritas se basan en estudios realizados con Truvada, los componentes de Truvada (FTC y TDF) como agentes individuales y/o en combinación, o son interacciones farmacológicas predichas que pueden ocurrir con Truvada.

Tabla 4 Interacciones farmacológicas establecidas y significativas<sup>a</sup>: Se puede recomendar una alteración en la dosis o el régimen en base a los ensayos de interacciones farmacológicas

Fármaco concomitante Nombre del fármaco	Clase:	Efecto sobre la concentración	Comentario clínico
NRTI: didanosina <sup>c</sup>		↑ didanosina	Los pacientes que reciben TRUVADA y didanosina deberían ser monitoreados cercanamente con respecto a reacciones adversas asociadas con didanosina. Suspender didanosina en pacientes que desarrollan reacciones adversas asociadas con didanosina. Altas concentraciones de didanosina podrían

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		<p>potenciar las reacciones adversas asociadas con didanosina, incluyendo pancreatitis, y neuropatía. Se observó supresión del recuento de células CD4+ en pacientes que recibían TDF con didanosina 400 mg por día.</p> <p>En pacientes con un peso superior a 60 kg, se debe reducir la dosis de didanosina a 250 mg cuando se administra junto con TRUVADA. No se dispone de información para recomendar un ajuste de la dosis de didanosina para pacientes adultos o pediátricos con un peso inferior a 60 kg. Cuando se administran simultáneamente, TRUVADA y Videx EC se pueden tomar en ayunas o con una comida ligera (menos de 400 kcal, 20% de grasas).</p>
<p>Inhibidores de la proteasa del VIH-1: atazanavir<sup>c</sup></p> <p>lopinavir/ritonavir<sup>c</sup> atazanavir/ritonavir<sup>c</sup> darunavir/ritonavir<sup>c</sup></p>	<p>↓ atazanavir</p> <p>↑ tenofovir</p>	<p>Cuando se administra junto con TRUVADA, se recomienda administrar atazanavir 300 mg con ritonavir 100 mg.</p> <p>Monitorear a los pacientes que reciben TRUVADA concomitantemente con lopinavir/ritonavir, atazanavir potenciado con ritonavir, o darunavir potenciado con ritonavir con respecto a reacciones adversas asociadas con TDF. Suspender TRUVADA en pacientes que desarrollan reacciones adversas asociadas con TDF.</p>
<p>Agentes antivirales para la hepatitis C: sofosbuvir/velpatasvir<sup>c</sup> sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir<sup>c</sup></p> <p>ledipasvir/sofosbuvir<sup>c</sup></p>	<p>↑ tenofovir</p>	<p>Monitorear a los pacientes que reciben TRUVADA concomitantemente con sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir con respecto a reacciones adversas asociadas con TDF.</p> <p>Monitorear a los pacientes que reciben TRUVADA concomitantemente con ledipasvir/sofosbuvir sin una combinación de inhibidor de la proteasa del VIH-1/ritonavir o un inhibidor de la proteasa del VIH-1/cobicistat con respecto a reacciones adversas asociadas con TDF. En pacientes que reciben TRUVADA concomitantemente con ledipasvir/sofosbuvir y una combinación de un inhibidor de la proteasa del VIH-1/ritonavir o un inhibidor de la proteasa del VIH-1 / cobicistat considerar una terapia alternativa para el VHC o antirretroviral, ya que no se ha establecido la seguridad de</p>

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	concentraciones mayores de tenofovir en este esquema. Si es necesaria una administración concomitante, monitorer con respecto a reacciones adversas asociadas con TDF.
--	--

- Esta tabla no es exhaustiva.
- ↑=Aumento, ↓=Disminución
- Indica que se ha realizado un estudio de interacciones farmacológicas

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

**Nueva dosificación:**

**Examen antes de iniciar Truvada para el tratamiento de la infección por VIH-1**  
**Antes o al iniciar el tratamiento con Truvada, examinar a los pacientes con respecto a la infección por el virus de la hepatitis B.**

**Antes de iniciar el tratamiento y durante el uso de Truvada, con un régimen clínicamente apropiado, debe evaluarse la creatinina sérica, la depuración calculada de creatinina, la glucosuria y la proteinuria en todos los pacientes. En pacientes con enfermedad renal crónica, también evaluar el fósforo sérico.**

**Dosis recomendada para el tratamiento de la infección por VIH-1 en adultos y pacientes pediátricos con un peso corporal de al menos 35 kg**

**Truvada es un producto de asociación de dosis fijas de dos fármacos que contiene emtricitabina (FTC) y tenofovir disoproxil fumarato (TDF). La dosis recomendada de Truvada en pacientes adultos y pediátricos de 12 años o mayores, con un peso corporal superior o igual a 35 kg, es de una tableta (que contiene 200 mg de FTC y 300 mg de TDF) una vez al día, administrado por vía oral con o sin alimentos.**

**Ajuste de la dosis en pacientes con disfunción renal**

**La Tabla 1 presenta un ajuste del intervalo de administración para pacientes con disfunción renal. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve (aclaramiento de creatinina de 60 a 90 ml/min). No se han evaluado clínicamente la inocuidad ni la eficacia de estas recomendaciones de ajuste del intervalo de administración en los pacientes con disfunción renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 59 ml/min); por lo tanto, se debe**

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



controlar rigurosamente la respuesta clínica al tratamiento y la función renal en estos pacientes.

No se cuenta con datos que permitan recomendar una dosis para los pacientes pediátricos con disfunción renal.

**Tabla 1 Ajuste del intervalo de administración de la dosis para pacientes adultos infectados con VIH-1 con alteración en la depuración de creatinina**

	Depuración de creatinina (mL/min) <sup>a</sup>		
	≥ 50	30–49	< 30 (incluye pacientes que requieren hemodiálisis)
Intervalo de dosis recomendado	Cada 24 horas	Cada 48 horas	No se recomienda TRUVADA.

a. Calculado con el peso corporal ideal (delgado)

#### Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

##### Contraindicaciones:

Truvada está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad previamente comprobada a cualquiera de los componentes del producto. Truvada debe utilizarse únicamente en asociación con otros agentes antirretrovirales.

##### Precauciones y advertencias:

- Exacerbaciones agudas graves de la hepatitis B en pacientes con infección por el VHB
- Nueva aparición o empeoramiento de la insuficiencia renal
- Síndrome de reconstitución inmune
- Pérdida ósea y defectos de mineralización
- Riesgo de reacciones adversas debido a interacciones con otros fármacos
- Contenido de lactosa

**Exacerbaciones agudas graves de la hepatitis B en pacientes con infección por el VHB**

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





**A todos los pacientes se les debería realizar la prueba para detectar la presencia crónica del virus de la hepatitis B (VHB) antes, o al iniciar el tratamiento con Truvada.**

**Se han reportado casos de exacerbaciones graves agudas de la hepatitis B (descompensación hepática e insuficiencia hepática) en los pacientes con infección por el VHB que han interrumpido la administración de Truvada. Se debe controlar rigurosamente a los pacientes que padecen una infección por el VHB con seguimiento clínico y de laboratorio durante, por lo menos, varios meses después de interrumpir el tratamiento con Truvada. Si fuese conveniente, puede estar justificado el inicio del tratamiento contra la hepatitis B, especialmente en pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, ya que la exacerbación de la hepatitis después del tratamiento puede llevar a una descompensación hepática y a insuficiencia hepática. A las personas que no estén infectadas por el VHB se les debe ofrecer la vacunación.**

#### **Nueva aparición o empeoramiento de la insuficiencia renal**

**La emtricitabina y el tenofovir se eliminan principalmente a través de los riñones. Se han informado casos de disfunción renal, incluidos casos de insuficiencia renal aguda y síndrome de Fanconi (lesión tubular renal con hipofosfatemia grave), asociados con el uso de TDF, un componente de Truvada.**

**Antes de iniciar el tratamiento y durante el uso de Truvada, según se requiera clínicamente, evaluar la creatinina sérica, el aclaramiento de creatinina estimado, la glucosuria y la proteinuria en todos los pacientes. En los pacientes con enfermedad renal crónica evaluar también el fósforo sérico.**

**Se debe evitar el uso de Truvada con el uso reciente o simultáneo de un agente nefrotóxico (p. ej., dosis altas de antiinflamatorios no esteroideos [AINE] o múltiples AINE). Se han informado casos de insuficiencia renal aguda después de iniciar un tratamiento con dosis altas de AINE o múltiples AINE en pacientes infectados por el VIH con factores de riesgo de disfunción renal que se encontraban estables durante el tratamiento con TDF. Algunos pacientes requirieron hospitalización y tratamiento renal sustitutivo. De ser necesario, deben considerarse alternativas a los AINE en los pacientes con riesgo de disfunción renal.**

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**La persistencia o el agravamiento del dolor óseo, el dolor en las extremidades, las fracturas, y/o el dolor o la debilidad musculares pueden ser manifestaciones de tubulopatía renal proximal y requieren una evaluación de la función renal en los pacientes con riesgo de disfunción renal.**

#### **Tratamiento de la infección por VIH-1**

**Se recomienda el ajuste del intervalo de dosificación de Truvada y el control estricto de la función renal en todos los pacientes con depuración calculada de creatinina de 30 a 49 mL/min. No se dispone de datos sobre la seguridad o la eficacia en pacientes con insuficiencia renal que recibieron Truvada según estas pautas de dosificación, de modo que el beneficio potencial de la terapia con Truvada se debe evaluar teniendo en cuenta el riesgo potencial de toxicidad renal. Truvada es recomendado en pacientes con depuración calculada de creatinina de menos de 30 mL/min o en pacientes que necesiten hemodiálisis.**

#### **Síndrome de reconstitución inmune**

**Se han notificado casos de síndrome de reconstitución inmune en pacientes que recibieron tratamiento antirretroviral combinado, incluso con Truvada. Durante la fase inicial del tratamiento antirretroviral combinado, los pacientes cuyo sistema inmunitario responde pueden presentar una respuesta inflamatoria ante infecciones oportunistas residuales o indolentes (por ejemplo, infección por *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* o tuberculosis), que pueden requerir evaluación y tratamiento adicionales.**

**También se han notificado casos de trastornos autoinmunitarios (como enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain Barré), que se produjeron en el contexto de reconstitución inmune; sin embargo, el momento de la aparición de estos trastornos es más variable, y pueden aparecer muchos meses después del inicio del tratamiento.**

#### **Pérdida ósea y defectos de mineralización**

##### **Densidad mineral ósea:**

**En estudios clínicos TDF (un componente de Truvada) estuvo asociado con disminuciones ligeramente mayores en la densidad mineral ósea (DMO) y aumentos en los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo, lo que sugiere un mayor recambio óseo con respecto a los comparadores. Los niveles séricos de la hormona paratiroidea y de la vitamina D 1,25 también fueron más altos en los sujetos que recibieron TDF.**

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se llevaron a cabo estudios clínicos en los que se evaluó el TDF en sujetos pediátricos y adolescentes. En circunstancias normales, la DMO aumenta rápidamente en los pacientes pediátricos. En los sujetos de entre 2 y menos de 18 años infectados por el VIH 1, los efectos óseos fueron similares a los observados en los sujetos adultos y sugieren un mayor recambio óseo. La ganancia total en la DMO corporal fue menor en los sujetos pediátricos infectados por el VIH 1 que recibieron tratamiento con TDF en comparación con los grupos de control. Se observaron tendencias similares en los sujetos adolescentes infectados por la hepatitis B crónica de entre 12 y menos de 18 años de edad tratados por hepatitis crónica B. En todos los estudios pediátricos, el crecimiento esquelético (estatura) no se vio afectado.

Se desconocen los efectos de los cambios asociados con el TDF en la DMO y en los marcadores bioquímicos sobre la salud ósea a largo plazo y sobre el riesgo futuro de fracturas. Debe considerarse la evaluación de la DMO en los pacientes adultos y pediátricos que tengan antecedentes de fracturas óseas patológicas u otros factores de riesgo para osteoporosis o pérdida de masa ósea. Si bien no se ha estudiado el efecto de los suplementos de calcio y vitamina D, dichos suplementos pueden ser beneficiosos. Se debe obtener el asesoramiento adecuado si se sospecha que existen anomalías óseas.

#### **Defectos en la mineralización:**

Se han informado casos de osteomalacia asociada a tubulopatía renal proximal, que se manifiesta como dolor óseo o dolor en las extremidades y que puede contribuir a fracturas en relación con el uso de tenofovir DF. También se han informado artralgias y dolor o debilidad musculares en los casos de tubulopatía renal proximal. Deben tenerse en cuenta la hipofosfatemia y la osteomalacia secundarias a la tubulopatía renal proximal en los pacientes con riesgo de disfunción renal que presenten persistencia o agravamiento de los síntomas óseos o musculares mientras reciben productos que contienen TDF.

#### **Riesgo de reacciones adversas debido a interacciones con otros fármacos**

El uso concomitante de Truvada y otros fármacos puede resultar en interacciones con otros fármacos conocidas o potencialmente significativas, algunas de las cuales pueden llevar a posibles reacciones adversas clínicamente significativas por mayores exposiciones de fármacos concomitantes.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ver Tabla 4 para los pasos para prevenir o tratar estas posibles y conocidas interacciones farmacológicas significativas, incluyendo las recomendaciones de administración. Considerar el potencial para interacciones farmacológicas antes y durante el tratamiento con Truvada; revisar las medicaciones concomitantes durante la terapia con Truvada; y monitorear con respecto a reacciones adversas asociadas con los fármacos concomitantes.

#### Contenido de lactosa

Este producto no debe administrarse en pacientes con intolerancia a la lactosa o galactosa.

#### Nuevas reacciones adversas:

En otras secciones del prospecto se analizan las siguientes reacciones adversas:

- Exacerbación aguda grave de la hepatitis B en pacientes con infección por VHB.
- Nueva aparición o empeoramiento de la insuficiencia renal.
- Síndrome de reconstitución inmune.
- Pérdida ósea y defectos en la mineralización

#### Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las frecuencias de reacciones adversas observados en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las frecuencias de los estudios clínicos de otro medicamento y es posible que no reflejen las que se observan en la práctica.

Reacciones adversas a partir de la experiencia de los estudios clínicos en sujetos infectados por VIH-1

#### Estudios clínicos en sujetos adultos

En el Estudio 934, 511 sujetos sin terapia antirretroviral previa recibieron efavirenz (EFV) administrado en asociación con FTC+TDF (n=257) o zidovudina (AZT)/lamivudina (3TC) (n=254) durante 144 semanas. Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia superior o igual al 10 %, todos los grados), incluían diarrea, náuseas, fatiga, cefalea, mareos, depresión, insomnio, anomalías del sueño y erupción cutánea. La tabla 2 presenta las reacciones adversas

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aparecidas con el tratamiento (grados 2 a 4) que se produjeron en el 5 % o más de los pacientes tratados en cualquiera de los grupos de tratamiento.

La alteración del color de la piel, manifestada por hiperpigmentación se observó en el 3% de los sujetos que tomaban FTC + TDF y generalmente fue leve y asintomática. Se desconocen su mecanismo y su importancia clínica.

**Tabla 2 Algunas reacciones adversas a (grados 2 a 4) informadas en el  $\geq 5\%$  de cualquiera de los grupos de tratamiento en el Estudio 934 (de 0 a 144 semanas)**

	FTC + TDF + EFV <sup>b</sup>	AZT/3TC + EFV
	N = 257	N = 254
Fatiga	9 %	8 %
Depresión	9%	7%
Náusea	9%	7%
Diarrea	9%	5%
Mareo	8%	7%
Infecciones en las vías respiratorias superiores	8%	5%
Sinusitis	8%	4%
Erupciones cutáneas <sup>c</sup>	7%	9%
Cefalea	6%	5%
Insomnio	5%	7%
Nasofaringitis	5%	3%
Vómito	2%	5%

a. Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en todos los eventos adversos derivados del tratamiento, independientemente de la relación con el medicamento del estudio.

b. Desde la semana 96 hasta la 144 del estudio, los sujetos recibieron TRUVADA con efavirenz en lugar de FTC+ TDF con efavirenz

c. Entre las erupciones cutáneas se incluyen: erupción cutánea, erupción exfoliativa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción prurítica y erupción vesicular.

**Anormalidades de laboratorio:** Las anomalidades de laboratorio observadas en este estudio fueron en general consistentes con las observadas en otros estudios de TDF y/o FTC (Tabla 3).



**Tabla 3 Anormalidades de laboratorio significativas informadas en  $\geq 1\%$  de los sujetos de cualquiera de los grupos de tratamiento del Estudio 934 (de 0 a 144 semanas)**

	FTC + TDF + EFV <sup>a</sup>	AZT/3TC + EFV
	N = 257	N = 254
Cualquier anormalidad de laboratorio de grado $\geq 3$	30%	26%
Colesterol en ayunas (> 240 mg/dl)	22%	24%
Creatina (M: > 990 (F: > 845 U/l)	quinasa U/l) 9%	7%
Amilasa sérica (> 175 U/l)	8%	4%
Fosfatasa alcalina (> 550 U/l)	1%	0%
AST (M: > 180 (F: > 170 U/l)	U/l) 3%	3%
ALT (M: > 215 (F: > 170 U/l)	U/l) 2%	3%
Hemoglobina (< 8,0 mg/dl)	0%	4%
Hiperglucemia (> 250 mg/dl)	2%	1%
Hematuria (> 75 eritrocitos/campo de alta resolución)	3%	2%
Glucosuria ( $\geq 3+$ )	< 1%	1%
Neutrófilos (< 750/mm <sup>3</sup> )	3%	5%
Triglicéridos en ayunas (> 750 mg/dl)	4%	2%

a. Desde la semana 96 hasta la 144 del estudio, los sujetos recibieron TRUVADA con efavirenz en lugar de + FTC + TDF con efavirenz.

### Estudios clínicos en sujetos pediátricos de 12 años o más

Emtricitabina: además de las reacciones adversas informadas en los adultos, se observaron anemia e hiperpigmentación en el 7% y en el 32%, respectivamente, de los sujetos pediátricos (3 meses a menos de 18 años de edad) que recibieron tratamiento con FTC en el mayor de dos estudios pediátricos abiertos no controlados (n = 116).





**Tenofovir Disoproxil Fumarato: en un estudio clínico pediátrico realizado en sujetos de 12 a menos de 18 años de edad, las reacciones adversas observadas en los sujetos pediátricos que recibieron tratamiento con TDF fueron coherentes con las observadas en los estudios clínicos de TDF en adultos.**

**En el Estudio 321 (12 a menos de 18 años de edad), la tasa media de ganancia de DMO en la Semana 48 fue menor en el grupo de tratamiento con TDF comparado con el de placebo. Seis sujetos tratados con TDF y un sujeto tratado con placebo tenían pérdida de la DMO en la columna lumbar significativa (mayor que 4%) en la Semana 48. Los cambios con respecto a los resultados Z de DMO iniciales fueron  $-0.341$  para la columna lumbar y  $-0.458$  para el cuerpo total en los 28 sujetos que fueron tratados con TDF durante 96 semanas.**

**En ambos estudios, no pareció ser afectado el crecimiento esquelético (altura). Experiencia posterior a la comercialización**

**Durante el uso de TDF posterior a la aprobación, se identificaron las siguientes reacciones adversas. Durante el uso de FTC posterior a la aprobación, no se identificaron otras reacciones adversas. Debido a que las reacciones posteriores a la comercialización son informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar su frecuencia de manera confiable ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.**

**Trastornos del sistema inmune**

**Reacción alérgica, incluido angioedema**

**Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

**Acidosis láctica, hipocalcemia, hipofosfatemia**

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

**Disnea**

**Trastornos digestivos**

**Pancreatitis, aumento de la amilasa, dolor abdominal**

**Trastornos hepato biliares**

**Esteatosis hepática, hepatitis, aumento de las enzimas hepáticas (por lo general, AST, ALT, gamma GT)**

**Trastornos en la piel y el tejido subcutáneo**

**Erupción cutánea**

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo**

**Rabdomiólisis, osteomalacia (manifestada como dolor óseo y que puede contribuir a fracturas), debilidad muscular, miopatía**

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Trastornos renales y urinarios**

**Insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, necrosis tubular aguda, síndrome de Fanconi, tubulopatía renal proximal, nefritis intersticial (incluidos casos agudos), diabetes insípida nefrogénica, disfunción renal, aumento de la creatinina, proteinuria, poliuria**

**Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración**

**Astenia**

**Las siguientes reacciones adversas, que se enumeran debajo de los encabezados de los sistemas corporales anteriores, pueden ocurrir como consecuencia de una tubulopatía proximal renal: rabdomiólisis, osteomalacia, hipocalcemia, debilidad muscular, miopatía, hipofosfatemia.**

**Nuevas interacciones:**

**Fármacos que afectan la función renal**

**La FTC y el tenofovir se excretan principalmente por los riñones mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa. No se observaron interacciones medicamentosas debido a la competencia por la excreción renal. Sin embargo, la coadministración de Truvada con fármacos que se eliminan por secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones de FTC, tenofovir y/o el fármaco coadministrado. Algunos ejemplos incluyen, entre otros, aciclovir, adefovir dipivoxil, cidofovir, ganciclovir, valaciclovir, valganciclovir, aminoglucósidos (p. ej., gentamicina), y dosis altas de AINE o múltiples AINE. Los fármacos que disminuyen la función renal también pueden aumentar las concentraciones de FTC y/o tenofovir.**

**Interacciones establecidas y significativas**

**La Tabla 4 presenta una lista de las interacciones farmacológicas establecidas o clínicamente significativas. Las interacciones farmacológicas descritas se basan en estudios realizados con Truvada, los componentes de Truvada (FTC y TDF) como agentes individuales y/o en combinación, o son interacciones farmacológicas predichas que pueden ocurrir con Truvada.**

**Tabla 4 Interacciones farmacológicas establecidas y significativas<sup>a</sup>: Se puede recomendar una alteración en la dosis o el régimen en base a los ensayos de interacciones farmacológicas**

<b>Fármaco concomitante Nombre del fármaco</b>	<b>Clase:</b>	<b>Efecto sobre la concentración</b>	<b>Comentario clínico</b>
--	---------------	--	---------------------------

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<p><b>NRTI:</b> didanosina<sup>c</sup></p>	<p>↑ didanosina</p>	<p>Los pacientes que reciben TRUVADA y didanosina deberían ser monitoreados cercanamente con respecto a reacciones adversas asociadas con didanosina. Suspender didanosina en pacientes que desarrollan reacciones adversas asociadas con didanosina. Altas concentraciones de didanosina podrían potenciar las reacciones adversas asociadas con didanosina, incluyendo pancreatitis, y neuropatía. Se observó supresión del recuento de células CD4+ en pacientes que recibían TDF con didanosina 400 mg por día.</p> <p>En pacientes con un peso superior a 60 kg, se debe reducir la dosis de didanosina a 250 mg cuando se administra junto con TRUVADA. No se dispone de información para recomendar un ajuste de la dosis de didanosina para pacientes adultos o pediátricos con un peso inferior a 60 kg. Cuando se administran simultáneamente, TRUVADA y Videx EC se pueden tomar en ayunas o con una comida ligera (menos de 400 kcal, 20% de grasas).</p>
<p><b>Inhibidores de la proteasa del VIH-1:</b> atazanavir<sup>c</sup></p> <p>lopinavir/ritonavir<sup>c</sup> atazanavir/ritonavir<sup>c</sup> darunavir/ritonavir<sup>c</sup></p>	<p>↓ atazanavir</p> <p>↑ tenofovir</p>	<p>Cuando se administra junto con TRUVADA, se recomienda administrar atazanavir 300 mg con ritonavir 100 mg.</p> <p>Monitorear a los pacientes que reciben TRUVADA concomitantemente con lopinavir/ritonavir, atazanavir potenciado con ritonavir, o darunavir potenciado con ritonavir con respecto a reacciones adversas asociadas con TDF. Suspender TRUVADA en pacientes que desarrollan reacciones adversas asociadas con TDF.</p>
<p><b>Agentes antivirales para la hepatitis C:</b> sofosbuvir/velpatasvir<sup>c</sup> sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir<sup>c</sup></p> <p>ledipasvir/sofosbuvir<sup>c</sup></p>	<p>↑ tenofovir</p>	<p>Monitorear a los pacientes que reciben TRUVADA concomitantemente con sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir con respecto a reacciones adversas asociadas con TDF.</p> <p>Monitorear a los pacientes que reciben</p>

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	<p><b>TRUVADA</b> concomitantemente con ledipasvir/sofosbuvir sin una combinación de inhibidor de la proteasa del VIH-1/ritonavir o un inhibidor de la proteasa del VIH-1/cobicistat con respecto a reacciones adversas asociadas con TDF. En pacientes que reciben TRUVADA concomitantemente con ledipasvir/sofosbuvir y una combinación de un inhibidor de la proteasa del VIH-1/ritonavir o un inhibidor de la proteasa del VIH-1 /cobicistat considerar una terapia alternativa para el VHC o antirretroviral, ya que no se ha establecido la seguridad de concentraciones mayores de tenofovir en este esquema. Si es necesaria una administración concomitante, monitorer con respecto a reacciones adversas asociadas con TDF.</p>
--	---

- a. Esta tabla no es exhaustiva.
- b. ↑=Aumento, ↓=Disminución
- c. Indica que se ha realizado un estudio de interacciones farmacológicas

**Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.**

### 3.1.9.6 XATRAL OD

Expediente : 19908750  
Radicado : 20181233746  
Fecha : 14/11/2018  
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta de liberación prolongada contiene 10mg de Clorhidrato de Alfuzosina 10 mg

Forma farmacéutica:

Tableta de liberación prolongada

Indicaciones:

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Tratamiento de las manifestaciones funcionales de la hipertrofia benigna de prostata

### Contraindicaciones:

· Hipersensibilidad a alfuzosina o a cualquier componente de la formula, · combinación con otros alfa1-bloqueadores, · insuficiencia hepática, advertencias:· como con todo los bloqueadores alfa-1, en algunos sujetos, en particular pacientes que reciben medicamentos antihipertensivos, pueden desarrollar hipotensión postural, con o sin síntomas (mareo, fatiga, sudoración) pocas horas después de la administración. En tales casos el paciente debe acostarse hasta que los síntomas desaparezcan por completo. Estos efectos son usualmente transitorios, se presentan al inicio del tratamiento y por lo regular no impiden la continuación del tratamiento. Disminución pronunciada de la presión arterial ha sido reportada en la vigilancia post mercadeo en pacientes con factores de riesgo preexistentes (como enfermedades cardiacas subyacentes y/o tratamientos concomitantes con medicamentos antihipertensivos). El riesgo de desarrollar hipotensión y reacciones adversas relacionadas podrían ser mayor en el paciente de la tercera edad. El paciente debe ser advertido sobre la posible aparición de tales eventos.· hipotensión postural: la hipotensión postural con o sin síntomas (p.ej., mareo) puede sobrevenir a las pocas horas que siguen a la administración de xatral od. Al igual que sucede con otros antagonistas alfa-adrenérgicos, existe el potencial de que se presente un síncope. Se deberá advertir a los pacientes sobre la posible aparición de eventos de este tipo y deberán evitar situaciones en las cuales puedan sufrir lesiones en caso de que presenten un síncope. Puede haber un aumento del riesgo de hipotensión / hipotensión postural y síncope cuando toman xatral od al mismo tiempo con medicamentos antihipertensivos y nitratos (ver interacciones). Se deberá tener precaución cuando el xatral od se administra a pacientes que tienen hipotensión sintomática o a pacientes que han tenido una respuesta de hipotensión a otras medicaciones.· debe tenerse cautela cuando xatral® od se administra a pacientes con hipotensión ortostática sintomática y por lo tanto, los pacientes ancianos requieren una estrecha vigilancia.· usarse con precaución en pacientes con prolongación de intervalo qt de origen congénito o adquirido o en aquellos pacientes que toman medicamentos que prolongan el intervalo qt.· pacientes con deterioro de la función renal: se deberá tener precaución cuando se administra xatral od a pacientes que tiene deterioro grave de la función renal (depuración de creatinina <30ml/min).

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

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información Prescriptiva IP\_Xatral\_T\_10mg\_CCDS\_v13.1\_CO Rev.01-Nov-2018
- Inserto INS\_Xatral\_T\_10mg\_CCDS\_v13.1\_CO.Rev. 01-Nov -2018

#### Nueva dosificación:

##### Posología y modo de administración

La dosis recomendada es de un comprimido diario de 10 mg que se debe tomar después de una comida.

La administración es por vía oral. Los comprimidos se deben tragar enteros sin masticar, ni triturar con ayuda de un poco de agua.

#### Poblaciones especiales

- Pacientes Pediátricos

La eficacia de Xatral® OD no se ha demostrado en niños entre los 2 a los 16 años, por lo tanto, Xatral® OD no está indicado para utilizarse en la población pediátrica.

- Personas Mayores y Pacientes con Insuficiencia Renal: Con base en los datos farmacocinéticos y de seguridad clínica, las personas mayores y los pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina  $\geq 30$  ml / min) pueden tratarse con la dosis habitual. Debido a la falta de datos de seguridad clínica, Xatral® OD no debe administrarse a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $<30$  ml /min).

- Insuficiencia Hepática

Xatral® OD 10 mg está contraindicado en la insuficiencia hepática

#### Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

##### Contraindicaciones

Este medicamento no debe ser administrado en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad a alfuzosina o a cualquier componente de la fórmula.
- Combinación con otros bloqueadores alfa-1.
- Insuficiencia hepática
- Administración concomitante con inhibidores potentes CYP3A4

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





## Advertencias Y Precauciones Particulares De Empleo Advertencias

Antes de iniciar el tratamiento con Alfuzosina, el paciente debe ser sometido a examen médico a fin de excluir la presencia de otras patologías que puedan originar los mismos síntomas que la HBP. Antes del tratamiento y posteriormente, a intervalos regulares, debe procederse a la exploración por tacto rectal, y en caso de necesidad a la determinación del antígeno específico prostático (PSA).

Como con todos los bloqueadores alfa-1, en algunos sujetos, particularmente en pacientes hipertensos tratados con fármacos antihipertensivos, puede producirse una hipotensión ortostática o postural, con o sin síntomas (mareos, fatiga, sudoración), unas cuantas horas después de la administración. En este caso, el paciente debe colocarse en posición decúbito hasta la desaparición completa de los síntomas. Estos efectos son normalmente transitorios, se presentan al inicio del tratamiento y en general, no impiden la continuación del tratamiento. Disminución pronunciada de la presión arterial ha sido reportada en la vigilancia post mercadeo en pacientes con factores de riesgo pre-existentes (como enfermedades cardíacas subyacentes y/o tratamientos concomitantes con medicamentos antihipertensivos). El riesgo de desarrollar hipotensión y reacciones adversas relacionadas podría ser mayor en el paciente de edad avanzada.

Se debe advertir al paciente de la posibilidad de aparición de tales incidentes.

Hipotensión postural: La hipotensión postural con o sin síntomas (p.ej., mareo) puede sobrevenir a las pocas horas que siguen a la administración de Xatral® OD. Al igual que sucede con otros antagonistas alfa-adrenérgicos, existe el potencial de que se presente un síncope. Se deberá advertir a los pacientes sobre la posible aparición de eventos de este tipo y deberán evitar situaciones en las cuales puedan sufrir lesiones en caso de que presenten un síncope. Puede haber un aumento del riesgo de hipotensión/hipotensión postural y síncope cuando toman Xatral® OD al mismo tiempo con medicamentos antihipertensivos y nitratos (ver interacciones). Se deberá tener precaución cuando Xatral® OD se administra a pacientes que tienen hipotensión sintomática o a pacientes que han tenido una respuesta de hipotensión a otras medicaciones.

Debe tenerse cautela cuando Xatral® OD se administra a pacientes con hipotensión ortostática sintomática o a pacientes con medicación antihipertensiva o nitratos y por lo tanto, los pacientes de avanzada edad requieren una estrecha vigilancia.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes con deterioro de la función renal: No debe administrarse alfuzosina 10 mg comprimidos de liberación prolongada a pacientes con insuficiencia renal grave. Se deberá tener precaución cuando se administra Xatral® OD a pacientes que tienen deterioro grave de la función renal (depuración de creatinina < 30 mL/min) debido a que no hay datos disponibles de seguridad clínica en este grupo de pacientes.

Debe usarse con precaución en pacientes con prolongación del intervalo QT de origen congénito o adquirido o en aquellos pacientes que toman medicamentos que prolongan el intervalo QT. Los pacientes deben ser evaluados antes y durante el tratamiento con alfuzosina.

Alfuzosina, al igual que otros antagonistas alfa-adrenérgicos, ha sido asociado con priapismo (erección del pene persistente y dolorosa no relacionada con la actividad sexual). Debido a que esta condición puede conducir a impotencia permanente si no es adecuadamente tratado, los pacientes deben ser avisados acerca de la gravedad de la condición.

#### Precauciones

El tratamiento con alfuzosina se administrará con precaución en pacientes que hayan experimentado una respuesta hipotensora pronunciada con otros alfa1- bloqueantes. En pacientes con enfermedades coronarias, debe continuarse el tratamiento específico de la insuficiencia coronaria teniendo en cuenta que la administración conjunta de alfuzosina con nitratos puede aumentar el riesgo de aparición de hipotensión. En caso de reaparición o empeoramiento de angina pectoris, el tratamiento con Xatral® OD debe interrumpirse.

Al igual que con todos los bloqueantes alfa-1-adrenérgicos, alfuzosina debe administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia cardíaca aguda.

El Síndrome de Iris Flácido intraoperatorio (IFIS por sus siglas en inglés, una variante del síndrome de pupila pequeña) se ha observado durante la cirugía de cataratas en algunos pacientes que están o estuvieron en tratamiento con algunos bloqueadores alfa1-adrenérgicos y no se puede excluir la posibilidad de un efecto de clase. Aunque el riesgo de que esto ocurra con el uso de Xatral® OD parece bajo, los cirujanos oftalmólogos deben ser informados con antelación a la cirugía de cataratas sobre el uso presente o pasado de bloqueadores alfa1, ya que el IFIS puede aumentar las complicaciones quirúrgicas.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han recibido notificaciones aisladas con otros bloqueantes alfa-adrenérgicos y no se puede excluir la posibilidad de un efecto de clase. Debido a que el IFIS puede llevar a un aumento de las complicaciones de procedimiento durante la cirugía de cataratas, se debe comunicar al oftalmólogo, previamente a la cirugía, el tratamiento actual o anterior con un bloqueante alfa-1-adrenérgico como Alfuzosina, aunque el riesgo de que suceda esto con alfuzosina es muy bajo. Los oftalmólogos deben estar preparados para posibles modificaciones en sus técnicas quirúrgicas.

En caso de intervenciones quirúrgicas, se debe informar al anestesiólogo que el paciente está tomando este medicamento.

Los pacientes deben ser advertidos que las tabletas han de ingerirse enteras. Debe prohibirse cualquier otro modo de administración, tal como masticar, aplastar, mascar, triturar o pulverizar, ya que estas acciones podrían conducir a una liberación y absorción inapropiadas del fármaco y, por lo tanto, a la rápida aparición de posibles reacciones adversas.

Este medicamento puede producir molestias de estómago y diarrea porque contiene aceite de ricino.

Nuevas reacciones adversas:

Efectos Indeseables

La siguiente clasificación de frecuencia de la CIOMS (Consejo para las Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas) se utiliza de ser aplicable:

Muy común  $\geq 10\%$ ; Común  $\geq 1$  y  $<10\%$ ; Poco común  $\geq 0.1$  y  $<1\%$ ; Raro  $\geq 0.01$  y  $<0.1\%$ ; Muy raro  $<0.01\%$ . No conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

No conocida: Trombocitopenia

Trastornos a nivel del SNC

Común: desvanecimiento/mareo, cefalea

Poco común: vértigo, síncope

Trastornos cardiovasculares

Poco común: taquicardia

Muy raro: Angina pectoris en pacientes con enfermedad arterial coronaria preexistente (ver precauciones).

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No conocida: Fibrilación auricular  
Trastornos oculares  
No conocida: Síndrome del Iris Flácido Intraoperatorio (ver precauciones).  
Trastornos del sistema respiratorio  
Poco común: rinitis  
Trastornos gastrointestinales  
Común: náusea, dolor abdominal  
Poco común: diarrea, vómito.  
Trastornos hepatobiliares  
No conocida: lesión hepatocelular, enfermedad colestásica hepática  
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo  
Poco común: exantema, prurito  
Muy raro: urticaria, angioedema  
Trastornos generales y en el sitio de administración:  
Común: astenia  
Poco común: edema, dolor torácico  
Trastornos vasculares:  
Poco común: hipotensión postural, sofocos  
Sistema reproductivo y trastornos de las mamas  
No conocida: priapismo

Nuevas interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Combinaciones contraindicadas:

-Bloqueadores del receptor alfa1.

-Inhibidores potentes de CYP3A4 como ketoconazol, itraconazol y ritonavir, ya que incrementan los niveles de alfuzosina en sangre.

Combinaciones que se deben tener en cuenta:

-Antihipertensivos: Efecto antihipertensivo y riesgo de hipotensión ortostática aumentados (efecto aditivo).

-Nitratos: Potencia su efecto antihipertensivo

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación**

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Información Prescriptiva IP\_Xatral\_T\_10mg\_CCDS\_v13.1\_CO Rev.01-Nov-2018**
- **Inserto INS\_Xatral\_T\_10mg\_CCDS\_v13.1\_CO.Rev. 01-Nov -2018**

#### **Nueva dosificación:**

#### **Posología y modo de administración**

La dosis recomendada es de un comprimido diario de 10 mg que se debe tomar después de una comida.

La administración es por vía oral. Los comprimidos se deben tragar enteros sin masticar, ni triturar con ayuda de un poco de agua.

#### **Poblaciones especiales**

- **Pacientes Pediátricos**

La eficacia de Xatral® OD no se ha demostrado en niños entre los 2 a los 16 años, por lo tanto, Xatral® OD no está indicado para utilizarse en la población pediátrica.

- **Personas Mayores y Pacientes con Insuficiencia Renal:** Con base en los datos farmacocinéticos y de seguridad clínica, las personas mayores y los pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina  $\geq 30$  ml / min) pueden tratarse con la dosis habitual. Debido a la falta de datos de seguridad clínica, Xatral® OD no debe administrarse a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $<30$  ml /min).

- **Insuficiencia Hepática**

Xatral® OD 10 mg está contraindicado en la insuficiencia hepática

#### **Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:**

#### **Contraindicaciones**

Este medicamento no debe ser administrado en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad a alfuzosina o a cualquier componente de la fórmula.
- Combinación con otros bloqueadores alfa-1.
- Insuficiencia hepática
- Administración concomitante con inhibidores potentes CYP3A4

#### **Advertencias Y Precauciones Particulares De Empleo**

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Advertencias

**Antes de iniciar el tratamiento con Alfuzosina, el paciente debe ser sometido a examen médico a fin de excluir la presencia de otras patologías que puedan originar los mismos síntomas que la HBP. Antes del tratamiento y posteriormente, a intervalos regulares, debe procederse a la exploración por tacto rectal, y en caso de necesidad a la determinación del antígeno específico prostático (PSA).**

**Como con todos los bloqueadores alfa-1, en algunos sujetos, particularmente en pacientes hipertensos tratados con fármacos antihipertensivos, puede producirse una hipotensión ortostática o postural, con o sin síntomas (mareos, fatiga, sudoración), unas cuantas horas después de la administración. En este caso, el paciente debe colocarse en posición decúbito hasta la desaparición completa de los síntomas. Estos efectos son normalmente transitorios, se presentan al inicio del tratamiento y en general, no impiden la continuación del tratamiento. Disminución pronunciada de la presión arterial ha sido reportada en la vigilancia post mercadeo en pacientes con factores de riesgo pre-existentes (como enfermedades cardíacas subyacentes y/o tratamientos concomitantes con medicamentos antihipertensivos). El riesgo de desarrollar hipotensión y reacciones adversas relacionadas podría ser mayor en el paciente de edad avanzada.**

**Se debe advertir al paciente de la posibilidad de aparición de tales incidentes.**

**Hipotensión postural: La hipotensión postural con o sin síntomas (p.ej., mareo) puede sobrevenir a las pocas horas que siguen a la administración de Xatral® OD. Al igual que sucede con otros antagonistas alfa-adrenérgicos, existe el potencial de que se presente un síncope. Se deberá advertir a los pacientes sobre la posible aparición de eventos de este tipo y deberán evitar situaciones en las cuales puedan sufrir lesiones en caso de que presenten un síncope. Puede haber un aumento del riesgo de hipotensión/hipotensión postural y síncope cuando toman Xatral® OD al mismo tiempo con medicamentos antihipertensivos y nitratos. Se deberá tener precaución cuando Xatral® OD se administra a pacientes que tienen hipotensión sintomática o a pacientes que han tenido una respuesta de hipotensión a otras medicaciones.**

**Debe tenerse cautela cuando Xatral® OD se administra a pacientes con hipotensión ortostática sintomática o a pacientes con medicación**

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





antihipertensiva o nitratos y por lo tanto, los pacientes de avanzada edad requieren una estrecha vigilancia.

**Pacientes con deterioro de la función renal: No debe administrarse alfuzosina 10 mg comprimidos de liberación prolongada a pacientes con insuficiencia renal grave. Se deberá tener precaución cuando se administra Xatral® OD a pacientes que tienen deterioro grave de la función renal (depuración de creatinina < 30 mL/min) debido a que no hay datos disponibles de seguridad clínica en este grupo de pacientes.**

**Debe usarse con precaución en pacientes con prolongación del intervalo QT de origen congénito o adquirido o en aquellos pacientes que toman medicamentos que prolongan el intervalo QT. Los pacientes deben ser evaluados antes y durante el tratamiento con alfuzosina.**

**Alfuzosina, al igual que otros antagonistas alfa-adrenérgicos, ha sido asociado con priapismo (erección del pene persistente y dolorosa no relacionada con la actividad sexual). Debido a que esta condición puede conducir a impotencia permanente si no es adecuadamente tratado, los pacientes deben ser avisados acerca de la gravedad de la condición.**

### **Precauciones**

**El tratamiento con alfuzosina se administrará con precaución en pacientes que hayan experimentado una respuesta hipotensora pronunciada con otros alfa1-bloqueantes.**

**En pacientes con enfermedades coronarias, debe continuarse el tratamiento específico de la insuficiencia coronaria teniendo en cuenta que la administración conjunta de alfuzosina con nitratos puede aumentar el riesgo de aparición de hipotensión. En caso de reaparición o empeoramiento de angina pectoris, el tratamiento con Xatral® OD debe interrumpirse.**

**Al igual que con todos los bloqueantes alfa-1-adrenérgicos, alfuzosina debe administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia cardiaca aguda.**

**El Síndrome de Iris Flácido intraoperatorio (IFIS por sus siglas en inglés, una variante del síndrome de pupila pequeña) se ha observado durante la cirugía de cataratas en algunos pacientes que están o estuvieron en tratamiento con algunos bloqueadores alfa1-adrenérgicos y no se puede excluir la posibilidad**

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de un efecto de clase. Aunque el riesgo de que esto ocurra con el uso de Xatral® OD parece bajo, los cirujanos oftalmólogos deben ser informados con antelación a la cirugía de cataratas sobre el uso presente o pasado de bloqueadores alfa1, ya que el IFIS puede aumentar las complicaciones quirúrgicas.

Se han recibido notificaciones aisladas con otros bloqueantes alfa-adrenérgicos y no se puede excluir la posibilidad de un efecto de clase. Debido a que el IFIS puede llevar a un aumento de las complicaciones de procedimiento durante la cirugía de cataratas, se debe comunicar al oftalmólogo, previamente a la cirugía, el tratamiento actual o anterior con un bloqueante alfa-1-adrenérgico como Alfuzosina, aunque el riesgo de que suceda esto con alfuzosina es muy bajo. Los oftalmólogos deben estar preparados para posibles modificaciones en sus técnicas quirúrgicas.

En caso de intervenciones quirúrgicas, se debe informar al anestesiólogo que el paciente está tomando este medicamento.

Los pacientes deben ser advertidos que las tabletas han de ingerirse enteras. Debe prohibirse cualquier otro modo de administración, tal como masticar, aplastar, mascar, triturar o pulverizar, ya que estas acciones podrían conducir a una liberación y absorción inapropiadas del fármaco y, por lo tanto, a la rápida aparición de posibles reacciones adversas.

Este medicamento puede producir molestias de estómago y diarrea porque contiene aceite de ricino.

#### **Nuevas reacciones adversas:**

##### **Efectos Indeseables**

La siguiente clasificación de frecuencia de la CIOMS (Consejo para las Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas) se utiliza de ser aplicable:

**Muy común  $\geq 10$  %; Común  $\geq 1$  y  $<10$  %; Poco común  $\geq 0.1$  y  $< 1$  %; Raro  $\geq 0.01$  y  $< 0.1$  %; Muy raro  $< 0.01$  %. No conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).**

#### **Trastornos del sistema sanguíneo y linfático**

**No conocida: Trombocitopenia**

**Trastornos a nivel del SNC**

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Común: desvanecimiento/mareo, cefalea**

**Poco común: vértigo, síncope**

**Trastornos cardiovasculares**

**Poco común: taquicardia**

**Muy raro: Angina pectoris en pacientes con enfermedad arterial coronaria preexistente.**

**No conocida: Fibrilación auricular**

**Trastornos oculares**

**No conocida: Síndrome del Iris Flácido Intraoperatorio.**

**Trastornos del sistema respiratorio**

**Poco común: rinitis**

**Trastornos gastrointestinales**

**Común: náusea, dolor abdominal**

**Poco común: diarrea, vómito.**

**Trastornos hepatobiliares**

**No conocida: lesión hepatocelular, enfermedad colestásica hepática**

**Trastornos de la piel y tejido subcutáneo**

**Poco común: exantema, prurito**

**Muy raro: urticaria, angioedema**

**Trastornos generales y en el sitio de administración:**

**Común: astenia**

**Poco común: edema, dolor torácico**

**Trastornos vasculares:**

**Poco común: hipotensión postural, sofocos**

**Sistema reproductivo y trastornos de las mamas**

**No conocida: priapismo**

**Nuevas interacciones:**

**Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**

**Combinaciones contraindicadas:**

**-Bloqueadores del receptor alfa1.**

**-Inhibidores potentes de CYP3A4 como ketoconazol, itraconazol y ritonavir, ya que incrementan los niveles de alfuzosina en sangre.**

**Combinaciones que se deben tener en cuenta:**

**-Antihipertensivos: Efecto antihipertensivo y riesgo de hipotensión ortostática aumentados (efecto aditivo).**

**-Nitratos: Potencia su efecto antihipertensivo**

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### 3.1.9.7 XATRAL® OD 10 mg

Expediente : 19908750

Radicado : 2017049995

Interesado : Grupo de Apoyo a Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición: Cada comprimido contiene: clorhidrato de alfuzosina 10mg

Indicación: Tratamiento de las manifestaciones funcionales de la hipertrofia benigna de prostata.

El Grupo de Apoyo a Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora emitir concepto sobre la posología para el producto de referencia. Debido a que una vez revisada las actas no se encontró información aprobada al respecto.

**CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que la posología para el producto de referencia es la siguiente:**

**La dosis recomendada es de un comprimido diario de 10 mg que se debe tomar después de una comida. La administración es por vía oral. Los comprimidos se deben tragar enteros sin masticar, ni triturar con ayuda de un poco de agua.**

#### **Poblaciones Especiales**

##### **Pacientes Pediátricos**

**La eficacia de Xatral® OD no ha sido demostrada en niños de edades de 2 a 16 años. Por consiguiente, el uso de Xatral® OD no está indicado en la población pediátrica.**

**Personas Mayores y Pacientes con Insuficiencia Renal: Con base en los datos farmacocinéticos y de seguridad clínica, las personas mayores y los pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina  $\geq 30$  ml / min) pueden tratarse con la dosis habitual. Debido a la falta de datos de seguridad clínica, Xatral OD no debe administrarse a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $< 30$  ml / min).**

#### **Insuficiencia Hepática**

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Xatral OD 10 mg está contraindicado en la insuficiencia hepática.**

### **3.1.9.8 VOLTAREN EMULGEL FORTE 2.32%**

Expediente : 20058288  
Radicado : 20181094983 / 20181219157  
Fecha : 24/10/2018  
Interesado : Glaxosmithkline Consumer Healthcare Colombia S.A.S.

Composición: Cada 100g de Gel contiene 2,32g de Diclofenaco Dietilamonio equivalente a 2g de Diclofenaco Sódico

Forma farmacéutica: Gel Tópico

Indicaciones:

Alivio de dolores musculares y espalda, dolor reumático, golpes, torceduras y esguinces. Reduce el edema y alivia el dolor en casos de inflamación traumática o reumática. Para el alivio del dolor asociado con artritis leve de rodilla y dedos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes de la formulación. Si ha tenido alguna vez una reacción alérgica que puede incluir síntomas como: erupciones en la piel como ampollas o urticaria, inflamación en la cara o lengua, ataque asmático, o rinitis aguda después de utilizar diclofenaco o cualquier otro antiinflamatorio no esteroideo (aine)/analgésico como ácido acetilsalicílico o ibuprofeno.

Precauciones y advertencias: no utilice voltaren® gel 2.32% en caso de que esté embarazada, especialmente durante el último trimestre del embarazo debido a la posibilidad de inercia uterina y/o cierre prematuro del ductus arterioso. Voltaren® gel 2.32%® no debe ser utilizado durante el período de lactancia. Si hay razones de peso para usarlo, este no debe ser aplicado en los pechos y por períodos prolongados.

Aplicar voltaren® gel 2.32% solamente sobre la piel intacta; evite la aplicación sobre la piel lesionada, irritada, o heridas abiertas. Así mismo evite la aplicación en los ojos o cerca de los mismos. Si esto ocurre, lavar con abundante agua y consultar con el médico.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Voltaren® gel 2.32% se puede utilizar con vendajes no oclusivos, pero no se debe utilizar con un apósito oclusivo hermético. Voltaren® gel 2.32% no debe ser ingerido. Descontinúe el tratamiento si se desarrolla un rash en la piel luego de la aplicación del producto.

La formulación contiene propilenglicol y butilhidroxitolueno, los cuales pueden causar irritación en la piel en algunas personas. Siga correctamente el modo de empleo. Solo para uso externo. No exceda la dosis indicada, ni utilice por más de dos semanas en casos de golpes en músculos o articulaciones y tendinitis, o por más de tres semanas en caso de dolor artrítico, a menos que sea indicado por el médico.

Cuando voltaren® gel 2.32% es usado sin prescripción médica, los pacientes deben consultar a su doctor, si los síntomas persisten o empeoran después de 7 días. Voltaren® gel 2.32% no debe ser utilizado en niños menores de 12 años de edad.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018008907 emitido mediante Acta No. 19 de 2018, numeral 3.1.9.3, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Dosificación
- Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias
- Modificación de Reacciones Adversas
- Aprobación de la Información Para El Consumidor: Versión 03 (mayo de 2018) GDS V 3.0 Diclofenaco Tópico - Voltaren Emulgel Forte 2,32% - Registro Sanitario: INVIMA 2013M-0014657
- Aprobación de la Información Para Prescribir: Versión 03 (mayo de 2018) GDS V 3.0 Diclofenaco Tópico - Voltaren Emulgel Forte 2,32% - Registro Sanitario: INVIMA 2013M-0014657

Nueva dosificación:  
Dosis y administración

Para uso tópico únicamente.

Los pacientes deben consultar a su médico si la condición no mejora o empeora dentro de los 7 días siguientes al inicio del tratamiento.

Para adultos y adolescentes de 12 años y mayores.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





Voltaren Emulgel Forte 2,32% provee alivio prolongado del dolor hasta por 12 horas (aplicado 2 veces al día - por la mañana y por la tarde). Debe ser aplicado frotando suavemente sobre el área afectada. La cantidad necesaria depende del tamaño del área con dolor: 2 a 4 g (una cantidad equivalente al tamaño entre una cereza y una nuez) es suficiente para tratar un área de unos 400 – 800 cm<sup>2</sup>. Lavar las manos luego de la aplicación, a menos que estas sean el sitio por tratar.

La duración del tratamiento depende de la indicación y de la respuesta clínica. El producto no debe ser usado por más de 14 días en casos de lesiones de tejidos blandos o reumatismo de tejidos blandos, o por más de 21 días en dolor artrítico, a menos que sea indicado por un médico.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida al diclofenaco o a cualquiera de los excipientes.
- Pacientes en quienes los ataques de asma, urticaria o rinitis aguda son provocados por el ácido acetilsalicílico u otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).
- Durante el último trimestre de embarazo.
- Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario)

Precauciones Y Advertencias

Debe considerarse la posibilidad de experimentar eventos adversos sistémicos (aquellos asociados con el uso de formas sistémicas de diclofenaco) si el diclofenaco tópico se usa a una dosis más alta o durante un período de tiempo más prolongado del recomendado.

El diclofenaco tópico debe aplicarse solo a la piel intacta y sin enfermedad; evite la aplicación sobre lesiones cutáneas o heridas abiertas. No se debe permitir que entre en contacto con los ojos o las membranas mucosas, y no debe ingerirse.

Suspenda el tratamiento si desarrolla erupciones cutáneas luego de aplicar el producto.

El diclofenaco tópico puede ser usado con vendajes no oclusivos, pero no debe usarse con vendajes oclusivos herméticos.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contiene ésteres de propilenglicol que pueden causar irritación cutánea leve y localizada en algunas personas, y butilhidroxitolueno que puede causar reacciones cutáneas locales (por ejemplo, dermatitis de contacto) o irritación en los ojos y las membranas mucosas.

**Nuevas reacciones adversas:**

Las reacciones adversas se encuentran listadas a continuación, por clase de sistema orgánico y por frecuencia. Las siguientes convenciones han sido utilizadas para la clasificación de efectos indeseados: Muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raro ( $< 1/10.000$ ), no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas identificadas durante el uso posterior a la comercialización se informan voluntariamente de una población de tamaño incierto; se desconoce la frecuencia de estas reacciones, pero es probable que sean raras o muy raras.

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de seriedad.

CLASIFICACIÓN DE ÓRGANOS Y SISTEMAS (SOC)	REACCIÓN ADVERSA	FRECUENCIA
Infección e infestación	Rash pustular	Muy rara
Trastornos del sistema inmune	Angioedema, hipersensibilidad (incluyendo urticaria)	Muy rara
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Asma	Muy rara
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Dermatitis (incluyendo dermatitis de contacto), rash, eritema, eczema, prurito	Frecuente
	Dermatitis ampollosa	Rara
	Reacción de fotosensibilidad	Muy rara

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento del Acta No. 19 de 2018, numeral 3.1.9.3., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la información para prescribir versión 04 (Octubre de 2018) GDS V3.0 y la información para el consumidor versión 04 (Octubre de 2018) GDS V3.0 para el producto de la referencia.



### 3.1.9.9 VOLTAREN EMULGEL

Expediente : 227297  
Radicado : 20181093071 / 20181219153  
Fecha : 24/10/2018  
Interesado : Glaxosmithkline Consumer Healthcare Colombia S.A.S.

Composición: Cada 100g contiene 1g de Diclofenaco Sódico equivalente a 1,16g de Diclofenaco Dietilamina

Forma farmacéutica: Gel Tópico

Indicaciones:

Analgésico y antiinflamatorio

Para el alivio del dolor, inflamación y edema en:

- Lesiones de tejidos blandos, trauma en los tendones, ligamentos, músculos y articulaciones por ejemplo, debido a esguinces, torceduras, contusiones y dolor de espalda (lesiones deportivas).
- Formas localizadas de reumatismo de tejidos blandos: tendinitis (por ejemplo codo de tenista), bursitis, síndrome hombro/mano y periartropatía.

Para el alivio del dolor de artritis leve de rodilla y dedos.

Para el alivio del dolor de formas localizadas de reumatismo degenerativo, por ejemplo osteoartritis de las articulaciones periféricas y de la columna vertebral.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al diclofenaco o a cualquiera de los componentes del producto.
- Pacientes en quienes los ataques de asma, urticaria o rinitis aguda son precipitados por el ácido-acetilsalicílico u otros medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos (aine).
- Durante el último trimestre del embarazo.

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018008906 emitido mediante Acta No. 19 de 2018, numeral 3.1.9.2 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Dosificación

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de Indicaciones
- Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias
- Modificación de Reacciones Adversas
- Modificación de Interacciones
- Aprobación de la Información Para el Consumidor: Versión 03 (Mayo De 2018) Gds V 3.0 Diclofenaco Tópico - Voltaren Emulgel - Registro Sanitario: INVIMA 2008M-011124 R1
- Aprobación de la Información Para Prescribir: Versión 04 (Mayo De 2018) GDS V 3.0 Diclofenaco Tópico - Voltaren Emulgel - Registro Sanitario: INVIMA 2008M-011124 R1

Nueva dosificación:  
Dosis y Administración

Para uso tópico únicamente.

Los pacientes deben consultar a su médico si la condición no mejora o empeora dentro de los 7 días siguientes al inicio del tratamiento.

Para adultos y adolescentes de 12 años y mayores.

Este medicamento debe ser aplicado frotando suavemente sobre el área afectada 3 o 4 veces al día. La cantidad necesaria depende del tamaño del área con dolor: 2 a 4 g de Voltaren Emulgel (una cantidad equivalente al tamaño entre una cereza y una nuez) es suficiente para tratar un área de unos 400 – 800 cm<sup>2</sup>. Lavar las manos luego de la aplicación, a menos que estas sean el sitio por tratar.

La duración del tratamiento depende de la indicación y de la respuesta clínica. El producto no debe ser usado por más de 14 días en casos de lesiones de tejidos blandos o reumatismo de tejidos blandos, o por más de 21 días en dolor artrítico, a menos que sea indicado por un médico.

Nuevas indicaciones:  
Analgésico y Antiinflamatorio.

Para el alivio del dolor, inflamación y edema en:

- Lesiones de tejidos blandos: trauma en tendones, ligamentos, músculos y articulaciones, por ejemplo, debido a esguinces, torceduras, contusiones y dolor de espalda (lesiones deportivas);

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Formas localizadas de reumatismo de tejidos blandos: tendinitis (por ejemplo, codo del tenista), bursitis, síndrome hombro/mano y periartropatía. Para el alivio del dolor de artritis leve de rodilla o dedos.

Para el alivio del dolor de formas localizadas de reumatismo degenerativo, por ejemplo, osteoartritis de las articulaciones periféricas y de la columna vertebral.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida al diclofenaco o a cualquiera de los excipientes.
- Pacientes en quienes los ataques de asma, urticaria o rinitis aguda son provocados por el ácido acetilsalicílico u otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).
- Durante el último trimestre de embarazo.
- Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario)

Precauciones y advertencias

Debe considerarse la posibilidad de experimentar eventos adversos sistémicos (aquellos asociados con el uso de formas sistémicas de diclofenaco) si el diclofenaco tópico se usa a una dosis más alta o durante un período de tiempo más prolongado del recomendado.

El diclofenaco tópico debe aplicarse solo a la piel intacta y sin enfermedad; evite la aplicación sobre lesiones cutáneas o heridas abiertas. No se debe permitir que entre en contacto con los ojos o las membranas mucosas, y no debe ingerirse.

Suspenda el tratamiento si desarrolla erupciones cutáneas luego de aplicar el producto.

El diclofenaco tópico puede ser usado con vendajes no oclusivos, pero no debe usarse con vendajes oclusivos herméticos.

Contiene ésteres de propilenglicol y benzilbenzoato que pueden causar irritación cutánea leve y localizada en algunas personas.

Nuevas reacciones adversas:

Las reacciones adversas se encuentran listadas a continuación, por clase de sistema orgánico y por frecuencia. Las siguientes convenciones han sido utilizadas para la clasificación de efectos indeseados: *Muy frecuente* ( $\geq 1/10$ ); *frecuente* ( $\geq 1/100$  a



<1/10); *poco frecuente* ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); *raro* ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); *muy raro* ( $< 1/10.000$ ), *no conocida* (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas identificadas durante el uso posterior a la comercialización se informan voluntariamente de una población de tamaño incierto; se desconoce la frecuencia de estas reacciones, pero es probable que sean raras o muy raras.

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de seriedad.

CLASIFICACIÓN DE ÓRGANOS Y SISTEMAS (SOC)	REACCIÓN ADVERSA	FRECUENCIA
Infección e infestación	Rash pustular	Muy rara
Trastornos del sistema inmune	Angioedema, hipersensibilidad (incluyendo urticaria)	Muy rara
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Asma	Muy rara
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Dermatitis (incluyendo dermatitis de contacto), rash, eritema, eczema, prurito	Frecuente
	Dermatitis ampollosa	Rara
	Reacción de fotosensibilidad	Muy rara

#### Nuevas Interacciones

Dado que la absorción sistémica de diclofenaco tópico es muy baja, las interacciones son poco probables.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento del Acta No. 19 de 2018, numeral 3.1.9.2., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la información para prescribir versión 05 (Octubre de 2018) GDS V3.0 y la información para el consumidor versión 04 (Octubre de 2018) GDS V3.0 para el producto de la referencia.

#### 3.1.9.10 GYNODIAN® DEPOT

Expediente : 19926310  
Radicado : 2017174443  
Interesado : Bayer Pharma A.G.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





Composición: Enantato de prasterona 200 mg, Valerato de estradiol 4 mg

Forma farmacéutica: Inyectable

Indicaciones:

Alternativo en el síndrome menopausico o después de ovariectomía

Contraindicaciones:

Embarazo, tumores hormonodependientes del útero o de la mama o sospechas de los mismos, tumores hepáticos (actuales o antecedentes de los mismos), endometriosis trastornos congénitos del metabolismo de las grasas, antecedentes de agravación de una otosclerosis durante algún embarazo, trombosis venosa profunda activa, trastornos tromboembólicos o historia documentada de estas condiciones. Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la comisión revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de Advertencias y precauciones.
- Modificación de Posología.
- Modificación de Interacciones
- Inserto para el usuario e Información para prescribir versión: CCDS 11

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos recomienda aprobar los siguientes puntos, para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de Contraindicaciones, precauciones y advertencias, Posología e Interacciones.**
- **Inserto para el usuario e Información para prescribir versión: CCDS 11.**

**Nuevas contraindicaciones**

- **Embarazo**
- **Sangrado genital de causa no determinada**
- **Neoplasias premalignas o malignas conocidas o sospechadas, si están influidas por esteroides sexuales**
- **Cáncer de mama conocido o sospechado**

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Tumores de hígado anteriores o antecedentes de tumores de hígado (benignos o malignos)
- Enfermedad hepática severa
- Hipertrigliceridemia severa
- Tromboembolia arterial aguda (p. ej., infarto de miocardio, accidente cerebrovascular)
- Trombosis venosa profunda activa, trastornos tromboembólicos o antecedentes documentados de estas afecciones • Un riesgo alto de trombosis venosa o arterial
- Hipersensibilidad conocida a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.

### Nuevas precauciones y advertencias

Antes de iniciar la terapia, se deben tener en cuenta todas las afecciones y todos los factores de riesgo mencionados a continuación a la hora de determinar la relación riesgo/beneficio individual del tratamiento para la paciente. Durante el uso de Gynodian Depot, se debe evitar cualquier inyección adicional en caso de que se descubra una contraindicación, así como en las siguientes situaciones:

- Migraña o dolores de cabeza frecuentes e inusualmente intensos que se producen por primera vez durante el uso de este producto, u otros síntomas que posiblemente sean premonitorios de oclusión cerebrovascular.
- La recurrencia de ictericia colestásica o prurito colestásico que se produjo por primera vez durante el embarazo o el uso previo de esteroides sexuales.
- Síntomas de un evento trombótico o sospecha de este. En caso de aparición por primera vez o de deterioro de las siguientes afecciones o factores de riesgo, se debe realizar nuevamente el análisis de la relación riesgo/beneficio individual considerando la posible necesidad de interrumpir la terapia. Se ha informado la aparición o el deterioro de las siguientes afecciones con el uso de TRH. Si bien la evidencia de una asociación con el uso de TRH no es concluyente, las mujeres que tienen estas afecciones y que reciben tratamiento con TRH deben ser monitoreadas atentamente.
- Diabetes mellitus
- Presión arterial alta
- Otosclerosis
- Epilepsia
- Porfiria
- Corea menor

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Enfermedad mamaria benigna
- Asma
- Migraña
- Lupus eritematoso sistémico

Durante el tratamiento, no debe producirse un embarazo. Según la situación individual, las pacientes que aún tienen periodos menstruales deben, por lo tanto, utilizar métodos anticonceptivos no hormonales.

Si, durante el tratamiento con Gynodian Depot, no se produce el sangrado menstrual a los intervalos habituales, se debe considerar la posibilidad de embarazo a pesar de las medidas de protección. Entonces, se debe interrumpir el tratamiento hasta que la situación se haya aclarado mediante diagnóstico diferencial.

Si se producen un aumento del crecimiento de vello en la cara y en las piernas, y cambios en la voz durante el tratamiento con Gynodian Depot, es poco probable que esto esté causalmente relacionado con la preparación, ya que la experiencia demuestra que dichos signos de virilización pueden aparecer en forma espontánea durante el climaterio. Sin embargo, las pacientes que sufrirían un impedimento en su profesión si su voz para cantar o hablar se viera afectada en forma negativa deben permanecer en observación particularmente minuciosa durante el tratamiento.

Ante el primer indicio de cambios en la voz (fatiga de la voz con facilidad, ronquera y bronquedad), se recomienda interrumpir la terapia, dado que en el caso individual de un engrosamiento irreversible de la voz, será imposible determinar si se ha producido una virilización espontánea o no.

Debe tenerse en cuenta el potencial de un aumento del riesgo de trombosis de una manera sinérgica en las mujeres que tienen una combinación de estos factores de riesgo o que presentan un factor de riesgo individual de mayor severidad. Este aumento del riesgo puede ser mayor que un simple riesgo acumulado de los factores. No se debe recetar una TRH si la evaluación riesgo/beneficio es negativa.

### **Tromboembolia venosa**

Tanto los estudios aleatorizados controlados como los estudios epidemiológicos han sugerido un aumento del riesgo relativo (RR) de desarrollar tromboembolia venosa (VTE), es decir, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. Por lo tanto debe sopesarse cuidadosamente la relación riesgo-beneficio junto con la paciente al momento de recetar una terapia de reemplazo hormonal (TRH) a mujeres con un factor de riesgo de VTE.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los factores de riesgo de VTE reconocidos generalmente incluyen antecedentes personales, antecedentes familiares (la aparición de VTE en un familiar directo a una edad relativamente temprana puede indicar una disposición genética) y obesidad grave.

El riesgo de VTE también aumenta con la edad. No hay consenso acerca del posible papel de las venas varicosas en la VTE.

El riesgo de VTE puede aumentar temporalmente con una inmovilización prolongada, cirugía mayor electiva o postraumática o traumatismo mayor. Según la naturaleza del evento y la duración de la inmovilización, debe considerarse la posibilidad de interrumpir temporalmente la TRH.

#### **Tromboembolia arterial**

Dos estudios clínicos grandes con estrógenos conjugados (EEC) y acetato de medroxiprogesterona (MPA) combinados continuos mostraron un posible aumento del riesgo de cardiopatía coronaria (coronary heart disease, CHD) durante el primer año de uso y ningún beneficio de ahí en adelante. Un estudio clínico grande con EEC solos mostró una reducción potencial de las tasas de CHD en mujeres de 50 a 59 años y ningún beneficio general en la población total del estudio. Como resultado secundario, en dos estudios clínicos grandes con EEC solos o combinados con MPA se descubrió un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular del 30% al 40%. Es incierto si estos hallazgos también se extienden a otros productos de TRH o a vías de administración no orales.

#### **Enfermedad vesicular**

Se sabe que los estrógenos aumentan el potencial de la bilis de producir litos. Algunas mujeres tienen predisposición a la enfermedad vesicular durante la terapia con estrógenos.

#### **Demencia**

Hay evidencias limitadas provenientes de estudios clínicos con preparaciones que contienen EEC de que el tratamiento hormonal puede aumentar el riesgo de probable demencia si se inicia en mujeres de 65 años o más. El riesgo puede disminuir si el tratamiento se inicia en la menopausia temprana, tal como se observó en otros estudios. Se desconoce si estos hallazgos también se extienden a otros productos de TRH.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Tumores

### Cáncer de mama

Los estudios clínicos y observacionales han informado un aumento del riesgo de diagnóstico de cáncer de mama en mujeres que reciben TRH durante varios años. Los cálculos de los riesgos relativos generales de diagnóstico de cáncer de mama dados en más de 50 estudios epidemiológicos oscilaron, en la mayoría de los estudios, entre 1 y 2.

El riesgo relativo aumenta con la duración del tratamiento y puede ser más bajo o posiblemente neutral con productos que sólo contienen estrógeno. Dos estudios aleatorizados grandes con EEC solos o combinados en forma continua con MPA mostraron cálculos de riesgo de 0.77 (intervalo de confianza, [CI], del 95%: 0.59- 1.01) o 1.24 (CI del 95%: 1.01-1.54) después de 6 años de uso de TRH. Se desconoce si el aumento del riesgo también se extiende a otros productos de TRH. El aumento en el riesgo desaparece a los pocos años de detener la TRH. La TRH aumenta la densidad de las imágenes mamográficas, lo cual puede afectar en forma negativa la detección radiológica de cáncer de mama en algunos casos.

### Cáncer de ovario

Un metaanálisis de 52 estudios epidemiológicos informó que el riesgo general de recibir un diagnóstico de cáncer de ovario es levemente mayor para las pacientes que reciben una TRH, en comparación con las mujeres que nunca han usado una TRH (estudios prospectivos: RR 1.20, CI del 95%: 1.15-1.26; todos los estudios combinados: RR 1.14, CI del 95%: 1.10-1.19). Para las mujeres que usan actualmente TRH, el riesgo de cáncer de ovario aumentó aún más (RR 1.43, CI del 95%: 1.31-1.56). Estas asociaciones no se demostraron en todos los estudios, incluidos los ensayos controlados aleatorizados, p. ej., la Iniciativa de Salud de las Mujeres (the Women's Health Initiative, WHI). Además, no se ha demostrado de forma consistente un efecto de duración de la exposición, pero el riesgo puede ser más relevante con el uso a largo plazo (varios años).

### Cáncer de endometrio

En las mujeres con el útero intacto, la administración a largo plazo de estrógenos sin la adición de un progestágeno aumenta el riesgo de hiperplasia endometrial y, por ende, de carcinoma endometrial. Dado que Gynodian Depot no tiene actividad progestagénica, se debe evitar el aumento del riesgo mediante la administración adicional de una dosis apropiada de un



progéstgeno durante una cantidad de tiempo apropiada por ciclo de tratamiento.

### **Tumor de hígado**

En casos poco frecuentes, se han observado tumores de hígado benignos después del uso de sustancias hormonales como la que contienen los productos de TRH y, con todavía menos frecuencia, se observaron casos de tumores hepáticos malignos. En casos aislados, esos tumores pueden producir hemorragia intraabdominal con riesgo de vida.

### **Otras afecciones**

Es necesaria una supervisión médica estrecha (incluida la medición periódica de los niveles de prolactina) si la paciente tiene prolactinoma. Las alteraciones no severas de la función hepática, incluidas hiperbilirrubinemias, como el síndrome de Dubin-Johnson o el síndrome de Rotor, necesitan supervisión estrecha, y se debe vigilar la función hepática en forma periódica. En caso de deterioro de los marcadores de la función hepática, se debe suspender el uso de TRH. Las mujeres con niveles moderadamente elevados de triglicéridos necesitan supervisión especial. La TRH en estas mujeres puede estar asociada con un aumento aún mayor de los niveles de triglicéridos, que implica el riesgo de pancreatitis aguda. Si bien la TRH puede tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, generalmente no hay necesidad de alterar el régimen terapéutico en las pacientes con diabetes mellitus que reciben una TRH. Sin embargo, las pacientes diabéticas deben controlarse de cerca mientras reciban una TRH. Ciertas pacientes pueden desarrollar manifestaciones indeseables de estimulación estrogénica mientras reciben una TRH, como sangrado uterino anormal. El sangrado uterino anormal frecuente o persistente durante el tratamiento requiere una evaluación del endometrio. Los fibromas (miomas) uterinos pueden aumentar su tamaño bajo la influencia de los estrógenos. Si se observa esto, debe interrumpirse el tratamiento. En caso de que la endometriosis se reactive con el tratamiento, se recomienda la interrupción de la terapia. En ocasiones puede producirse cloasma, en especial en mujeres con antecedentes de cloasma durante el embarazo. Las mujeres que tienen tendencia a desarrollar cloasma deben evitar exponerse al sol o a radiación ultravioleta mientras reciban TRH. En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema.

### **Embarazo y lactancia**

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





**El uso de Gynodian Depot durante el embarazo está contraindicado. Solo una pequeña parte del estradiol y sus metabolitos penetran en la leche de la madre. No hay información disponible acerca de la incorporación de enantato de prasterona (enantato de DHEA) en la leche materna.**

**Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y usar máquinas**  
No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad de conducir vehículos y usar máquinas. No se han observado efectos en la capacidad de conducir vehículos y usar máquinas en las personas que usan Gynodian Depot.

### **Nueva posología**

**Cómo comenzar a usar Gynodian Depot**  
Las pacientes posmenopáusicas y/o sin útero (con histerectomía, por ejemplo) pueden comenzar el uso en cualquier momento.

**Cambio de otra TRH (cíclica, secuencial o continua combinada)**  
Las mujeres que cambien de otra TRH deben completar el ciclo actual de terapia antes de iniciar la terapia con Gynodian Depot.

### **Dosificación**

Por lo general, se administra 1 mL de Gynodian Depot i.m. cada 4 semanas. Si se prolonga el alivio de los síntomas, se pueden aumentar los intervalos entre las inyecciones en forma proporcionada.

### **Nuevas interacciones**

Pueden ocurrir interacciones con fármacos que generan inducción de las enzimas microsomales, lo cual puede resultar en un aumento de la depuración de las hormonas sexuales y a su vez generar cambios en el perfil de sangrado uterino o generar una reducción del efecto terapéutico.

**Sustancias que aumentan la depuración de las hormonas sexuales (disminución de la eficacia por inducción de enzimas):** fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y productos que contengan hierba de San Juan.

La inducción de las enzimas ya se puede observar después de unos días de tratamiento. El nivel máximo de inducción de enzimas se observa,

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



generalmente, luego de unas pocas semanas. Después de interrumpido el tratamiento con este fármaco, la inducción de las enzimas puede mantenerse durante alrededor de cuatro semanas.

**Sustancias con efectos variables sobre la depuración de las hormonas sexuales**  
Cuando se los administra de forma concomitante con hormonas sexuales, muchos inhibidores de proteasa de VIH/SIDA y muchos inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósidos pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de estrógeno.

Estos cambios pueden tener relevancia clínica en algunos casos.

**Sustancias que disminuyen la depuración de las hormonas sexuales (inhibidores de enzimas)**

Los inhibidores fuertes y moderados del citocromo CYP3A4, como los antifúngicos azólicos (p. ej., fluconazol, itraconazol, ketoconazol y voriconazol), el verapamilo, los macrólidos (p. ej., claritromicina y eritromicina), el diltiazem y el jugo de pomelo pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de estrógeno.

**Interacción con el alcohol**

La ingesta aguda de alcohol durante el uso de TRH puede provocar aumentos en los niveles de estradiol circulante.

**Otras formas de interacción**

**Análisis de laboratorio**

El uso de esteroides sexuales puede influenciar los resultados de ciertos análisis de laboratorio.

### **3.1.9.11 DOLEX NIÑOS SUSPENSION 250mg/ 5mL**

Expediente : 19994800

Radicado : 20181015281 / 20181198515 / 20181194649

Fecha : 27/09/2018

Interesado : GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Colombia S.A.S.

Composición:

Cada 100mL de suspensión contiene 5g de Acetaminofén

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica:

Indicaciones:

Analgésico, antipirético.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al acetaminofén. Nuevas precauciones y advertencias:

- contiene acetaminofén. No usar con otros productos que contengan acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen acetaminofén puede conducir a una sobredosis.
- la sobredosis de acetaminofén puede causar falla hepática lo cual puede conducir a un trasplante de hígado o la muerte.
- una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el acetaminofén. En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento.
- casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal o que son grandes consumidores crónicos de alcohol.
- en pacientes con estados de deficiencia de glutatión como sepsis, el uso de acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.
- si los síntomas persisten, consulte a su médico.
- mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones y advertencias
- Información para prescribir Versión 11 (Septiembre de 2018) GDS V7.0

Nueva dosificación:

Para niños de 7 años en adelante: Se administra por vía oral únicamente.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



1. Busque la dosis de acuerdo al peso del niño (use las edades únicamente como guía).
2. Presione (empuje) fuertemente la tapa de seguridad hacia abajo y sin dejar de presionar, gírela a la izquierda.
3. Mida la cantidad exacta de líquido en el vaso que viene con el producto, el cual esta graduado en mililitros.
4. Haga que el niño tome el líquido. Si el niño excedió la dosis recomendada, debe acudir inmediatamente al médico.

Peso (Kilogramos)	Edad (Años)	Dosis (mL)
22.3 - 25	7	5
25.1 - 28.1	8	7
28.2 - 31.7	9	7
31.8 - 36	10	8
36.1 - 41	11	9
41.1 - 45	12	10

- La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg la cual debe ser administrada en dosis divididas de 10 - 15 mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.
- No exceder la dosis recomendada.
- No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas.
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas
- Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia en el período más corto de tratamiento
- No use por más de 3 días sin consultar al médico

Administrar el medicamento con el dosificador que viene con el producto, que está graduado en mililitros; lavar, secarlo y almacenarlo cuidadosamente con el producto conservando la caja que contiene información importante que debe ser leída.

#### Sobredosis

La sobredosificación con Acetaminofén puede causar falla hepática lo cual puede requerir un trasplante de hígado o conducir a la muerte. Se han observado casos de pancreatitis aguda, usualmente con disfunción y toxicidad hepática. En el caso de una sobredosis se requiere manejo médico inmediato, así no se presenten síntomas de sobredosificación.

Si excedió la dosis recomendada o sospecha una sobredosis, acudir inmediatamente al hospital o centro médico aún si el paciente se siente bien o no presenta ningún síntoma, esto debido al riesgo de daño hepático retardado si no se trata.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Antídoto: N-acetilcisteína o Metionina.

Nuevas precauciones y advertencias:

- Contiene Acetaminofén. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen Acetaminofén puede conducir a una sobredosis.
- La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática, lo cual puede requerir un trasplante de hígado o conducir a la muerte.
- Una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén. En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento.
- Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal o que tienen sepsis.
- En pacientes con estados de deficiencia de glutatión, el uso de Acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.
- Si los síntomas persisten, consulte a su médico.
- Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Información para prescribir Versión 11 (Septiembre de 2018) GDS V7.0**

**Nueva dosificación:**

**Para niños de 7 años en adelante: Se administra por vía oral únicamente. Busque la dosis de acuerdo al peso del niño (use las edades únicamente como guía).**

**Presione (empuje) fuertemente la tapa de seguridad hacia abajo y sin dejar de presionar, gírela a la izquierda.**

**Mida la cantidad exacta de líquido en el vaso que viene con el producto, el cual esta graduado en mililitros.**

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Haga que el niño tome el líquido. Si el niño excedió la dosis recomendada, debe acudir inmediatamente al médico.

Peso (Kilogramos)	Edad (Años)	Dosis (mL)
22.3 - 25	7	5
25.1 - 28.1	8	7
28.2 - 31.7	9	7
31.8 - 36	10	8
36.1 - 41	11	9
41.1 - 45	12	10

- La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg la cual debe ser administrada en dosis divididas de 10 - 15 mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.
- No exceder la dosis recomendada.
- No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas.
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas
- Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia en el período más corto de tratamiento
- No use por más de 3 días sin consultar al médico

Administrar el medicamento con el dosificador que viene con el producto, que está graduado en mililitros; lavarlo secarlo y almacenarlo cuidadosamente con el producto conservando la caja que contiene información importante que debe ser leída.

### Sobredosis

La sobredosificación con Acetaminofén puede causar falla hepática lo cual puede requerir un trasplante de hígado o conducir a la muerte. Se han observado casos de pancreatitis aguda, usualmente con disfunción y toxicidad hepática. En el caso de una sobredosis se requiere manejo médico inmediato, así no se presenten síntomas de sobredosificación.

Si excedió la dosis recomendada o sospecha una sobredosis, acudir inmediatamente al hospital o centro médico aún si el paciente se siente bien o no presenta ningún síntoma, esto debido al riesgo de daño hepático retardado si no se trata.

**Antídoto: N-acetilcisteína o Metionina.**

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





**Nuevas precauciones y advertencias:**

- **Contiene Acetaminofén. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen Acetaminofén puede conducir a una sobredosis.**
- **La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática, lo cual puede requerir un trasplante de hígado o conducir a la muerte.**
- **Una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén. En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento.**
- **Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal o que tienen sepsis.**
- **En pacientes con estados de deficiencia de glutatión, el uso de Acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.**
- **Si los síntomas persisten, consulte a su médico.**
- **Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.**

**3.1.9.12 DOLEX NIÑOS 3.2% JARABE**

Expediente : 19933739

Radicado : 2017166083 / 20181194648 / 20181198528

Fecha : 27/09/2018

Interesado : GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Colombia S.A.S.

**Composición:**

- Cada 100mL contienen 3.2g de Acetaminofen

Forma farmacéutica: Jarabe

Indicaciones: Analgésico, Antipiretico

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofén o a cualquiera de los componentes de la fórmula. Precauciones y advertencias: En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento que contiene acetaminofén/paracetamol. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, no deben consumir las formulaciones que contienen sorbitol. Cada 5 ml del producto contienen

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2 gramos de sorbitol. Si los síntomas persisten, consulte a su médico. Manténgase el producto fuera del alcance de los niños.

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

- Modificación de Dosificación
- Modificación de contraindicaciones, Precauciones y Advertencias
- Información Para Prescribir versión 16 (Septiembre de 2018) GDS V7.0
- Información para el consumidor versión 16 (Septiembre de 2018) GDS V7.0

Nueva dosificación:

Para niños de 2 años en adelante:

Se administra únicamente por vía oral.

1. Busque la dosis de acuerdo al peso actual del niño (use las edades únicamente como guía).
2. Presione (empuje) fuertemente la tapa de seguridad hacia abajo y sin dejar de presionar, gírela a la izquierda.
3. Mida la cantidad exacta de líquido en el dosificador que viene con el producto, el cual esta graduado en mililitros y le permite medir la dosis de acuerdo al peso.
4. Haga que el niño tome el líquido y posteriormente lave la copa con agua, séquela y guárdela.
5. Si el niño excedió la dosis recomendada, debe acudir inmediatamente al médico.

Peso (Kilogramos)	Edad (años)	Dosis (mL)
12 - 14	2	5
14.1 - 16	3	6
16.1 - 18.1	4	7
18.2 - 20.1	5	7.5
20.2 - 22.2	6	8

- La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg la cual debe ser administrada en dosis divididas de 10 a 15 mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.
- No exceder la dosis recomendada.
- No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Siempre se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia con la duración de tratamiento más corto.
- No use por más de 3 días sin consultar al médico.
- Para niños a partir de 7 años: uso según criterio médico.

Administrar el medicamento con el dosificador que viene con el producto, que está graduado en mililitros; lavarlo secarlo y almacenarlo cuidadosamente con el producto conservando la caja que contiene información importante que debe ser leída.

### Sobredosis

La sobredosificación con Acetaminofén puede causar falla hepática lo cual puede requerir un trasplante de hígado o conducir a la muerte. Se han observado casos de pancreatitis aguda, usualmente con disfunción y toxicidad hepática. En el caso de una sobredosis se requiere manejo médico inmediato, así no se presenten síntomas de sobredosificación.

Si excedió la dosis recomendada o sospecha una sobredosis, acudir inmediatamente al hospital o centro médico aún si el paciente se siente bien o no presenta ningún síntoma, esto debido al riesgo de daño hepático retardado si no se trata.

Antídoto: N-acetilcisteína o Metionina

### Nuevas precauciones y advertencias:

- Contiene Acetaminofén. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen Acetaminofén puede conducir a una sobredosis.
- La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática, la cual puede requerir trasplante de hígado o conducir a la muerte.
- Una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén. En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento.
- Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal o que tienen sepsis.
- En pacientes con estados de deficiencia de glutatión, el uso de Acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Este producto contiene sorbitol, el cual puede causar molestias gastrointestinales y un efecto laxante leve.
- Cada mililitro del jarabe contiene 0.4 g de sorbitol.
- Si los síntomas persisten, consulte a su médico.
- Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de Dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones, Precauciones y Advertencias**
- **Información Para Prescribir versión 16 (Septiembre de 2018) GDS V7.0**
- **Información para el consumidor versión 16 (Septiembre de 2018) GDS V7.0**

**Nueva dosificación:**

**Para niños de 2 años en adelante:**

**Se administra únicamente por vía oral.**

6. Busque la dosis de acuerdo al peso actual del niño (use las edades únicamente como guía).
7. Presione (empuje) fuertemente la tapa de seguridad hacia abajo y sin dejar de presionar, gírela a la izquierda.
8. Mida la cantidad exacta de líquido en el dosificador que viene con el producto, el cual esta graduado en mililitros y le permite medir la dosis de acuerdo al peso.
9. Haga que el niño tome el líquido y posteriormente lave la copa con agua, séquela y guárdela.
10. Si el niño excedió la dosis recomendada, debe acudir inmediatamente al médico.

<b>Peso (Kilogramos)</b>	<b>Edad (años)</b>	<b>Dosis (mL)</b>
<b>12 - 14</b>	<b>2</b>	<b>5</b>
<b>14.1 - 16</b>	<b>3</b>	<b>6</b>
<b>16.1 - 18.1</b>	<b>4</b>	<b>7</b>
<b>18.2 - 20.1</b>	<b>5</b>	<b>7.5</b>
<b>20.2 - 22.2</b>	<b>6</b>	<b>8</b>

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg la cual debe ser administrada en dosis divididas de 10 a 15 mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.
- No exceder la dosis recomendada.
- No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas.
- Siempre se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia con la duración de tratamiento más corto.
- No use por más de 3 días sin consultar al médico.
- Para niños a partir de 7 años: uso según criterio médico.

Administrar el medicamento con el dosificador que viene con el producto, que está graduado en mililitros; lavarlo secarlo y almacenarlo cuidadosamente con el producto conservando la caja que contiene información importante que debe ser leída.

### Sobredosis

La sobredosificación con Acetaminofén puede causar falla hepática lo cual puede requerir un trasplante de hígado o conducir a la muerte. Se han observado casos de pancreatitis aguda, usualmente con disfunción y toxicidad hepática. En el caso de una sobredosis se requiere manejo médico inmediato, así no se presenten síntomas de sobredosificación.

Si excedió la dosis recomendada o sospecha una sobredosis, acudir inmediatamente al hospital o centro médico aún si el paciente se siente bien o no presenta ningún síntoma, esto debido al riesgo de daño hepático retardado si no se trata.

**Antídoto: N-acetilcisteína o Metionina**

### Nuevas precauciones y advertencias:

- Contiene Acetaminofén. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen Acetaminofén puede conducir a una sobredosis.
- La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática, la cual puede requerir trasplante de hígado o conducir a la muerte.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén. En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento.**
- **Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal o que tienen sepsis.**
- **En pacientes con estados de deficiencia de glutatión, el uso de Acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.**
- **Este producto contiene sorbitol, el cual puede causar molestias gastrointestinales y un efecto laxante leve.**
- **Cada mililitro del jarabe contiene 0.4 g de sorbitol.**
- **Si los síntomas persisten, consulte a su médico.**
- **Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.**

### **3.1.9.13 DOLEX NIÑOS 100 mg TABLETAS MASTICABLE**

Expediente : 32187  
Radicado : 2017166086 / 20181194644 / 20181198533  
Fecha : 27/09/2018  
Interesado : GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Colombia S.A.S.

#### Composición:

- Cada tableta masticable contiene 100mg de Acetaminofen Encapsulado 92% (Acetaminofen 92% + Etilcelulosa 8%) Equivalente A Acetaminofen

Forma farmacéutica: Tableta Masticable

Indicaciones: Analgésico, Antipiretico

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofén o a cualquiera de los componentes de la fórmula. Precauciones y advertencias: En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





médica antes de tomar este medicamento que contiene acetaminofén/paracetamol. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, no deben consumir las formulaciones que contienen sorbitol. Cada 5 ml del producto contienen 2 gramos de sorbitol. Si los síntomas persisten, consulte a su médico. Manténgase el producto fuera del alcance de los niños.

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

- Modificación de Dosificación
- Modificación de Grupo Etario
- Modificación de Precauciones y Advertencias
- Información Para Prescribir versión 15 (Septiembre de 2018) GDS V7.0
- Información para el consumidor versión 15 (Septiembre de 2018) GDS V7.0

Nueva dosificación:

Para niños de 2 años en adelante:

1. Elija la dosis de acuerdo al peso actual del niño (use las edades únicamente como guía).
2. Administrar únicamente por vía oral.
3. Haga que el niño mastique las tabletas. Si el niño excedió la dosis recomendada, debe acudir inmediatamente al médico.

Peso (Kilogramos)	Edad (años)	Dosis (tabletas masticables)
12 – 14	2	1.5
14.1 – 16	3	2
16.1 - 18.1	4	2
18.2 - 20.1	5	2.5
20.2 - 22.2	6	2.5
22.3 - 25	7	3
25.1 - 28.1	8	3

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



28.2 - 31.7	9	3.5
31.8 - 36	10	4
36.1 - 41	11	4.5
41.1 - 45	12	5

- La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg la cual debe ser administrada en dosis divididas de 10 – 15 mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.
- No exceder la dosis recomendada.
- No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas.
- Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia en el período más corto de tratamiento.
- No use por más de 3 días sin consultar al médico
- Niños menores de 2 años: No recomendado.

### Sobredosis

#### Información para prescribir:

La sobredosificación con Acetaminofén puede causar falla hepática lo cual puede requerir un trasplante de hígado o conducir a la muerte. Se han observado casos de pancreatitis aguda, usualmente con disfunción y toxicidad hepática. En el caso de una sobredosis se requiere manejo médico inmediato, así no se presenten síntomas de sobredosificación.

Si excedió la dosis recomendada o sospecha una sobredosis, acudir inmediatamente al hospital o centro médico aún si el paciente se siente bien o no presenta ningún síntoma, esto debido al riesgo de daño hepático retardado si no se trata.

Antídoto: N-acetilcisteína o Metionina.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevo grupo etario:

Para niños de 2 años en adelante:

- 1- Elija la dosis de acuerdo al peso actual del niño (use las edades únicamente como guía).
- 2- Administrar únicamente por vía oral.
- 3- Haga que el niño mastique las tabletas. Si el niño excedió la dosis recomendada, debe acudir inmediatamente al médico.

Peso (Kilogramos)	Edad (años)	Dosis (tabletas masticables)
12 – 14	2	1.5
14.1 – 16	3	2
16.1 - 18.1	4	2
18.2 - 20.1	5	2.5
20.2 - 22.2	6	2.5
22.3 - 25	7	3
25.1 - 28.1	8	3
28.2 - 31.7	9	3.5
31.8 - 36	10	4
36.1 - 41	11	4.5
41.1 - 45	12	5

- La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg la cual debe ser administrada en dosis divididas de 10 – 15 mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.
- No exceder la dosis recomendada.
- No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia en el período más corto de tratamiento.
- No use por más de 3 días sin consultar al médico
- Niños menores de 2 años: No recomendado.

#### Nuevas precauciones y advertencias:

- Contiene Acetaminofén. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen Acetaminofén puede conducir a una sobredosis.
- La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática, lo cual puede requerir trasplante de hígado o conducir a la muerte.
- Una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén. En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento.
- Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal o que tienen sepsis.
- En pacientes con estados de deficiencia de glutatión, el uso de Acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.
- Si los síntomas persisten, consulte a su médico.
- Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de Dosificación**
- **Modificación de Grupo Etario**
- **Modificación de Precauciones y Advertencias**
- **Información Para Prescribir versión 15 (Septiembre de 2018) GDS V7.0**
- **Información para el consumidor versión 15 (Septiembre de 2018) GDS V7.0**

#### Nueva dosificación:

#### Para niños de 2 años en adelante:

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



4. Elija la dosis de acuerdo al peso actual del niño (use las edades únicamente como guía).
5. Administrar únicamente por vía oral.
6. Haga que el niño mastique las tabletas. Si el niño excedió la dosis recomendada, debe acudir inmediatamente al médico.

Peso (Kilogramos)	Edad (años)	Dosis (tabletas masticables)
12 – 14	2	1.5
14.1 – 16	3	2
16.1 - 18.1	4	2
18.2 - 20.1	5	2.5
20.2 - 22.2	6	2.5
22.3 - 25	7	3
25.1 - 28.1	8	3
28.2 - 31.7	9	3.5
31.8 - 36	10	4
36.1 - 41	11	4.5
41.1 - 45	12	5

- La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg la cual debe ser administrada en dosis divididas de 10 – 15 mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.
- No exceder la dosis recomendada.
- No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas.
- Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia en el período más corto de tratamiento.
- No use por más de 3 días sin consultar al médico
- Niños menores de 2 años: No recomendado.

### Sobredosis

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La sobredosificación con Acetaminofén puede causar falla hepática lo cual puede requerir un trasplante de hígado o conducir a la muerte. Se han observado casos de pancreatitis aguda, usualmente con disfunción y toxicidad hepática. En el caso de una sobredosis se requiere manejo médico inmediato, así no se presenten síntomas de sobredosificación.

Si excedió la dosis recomendada o sospecha una sobredosis, acudir inmediatamente al hospital o centro médico aún si el paciente se siente bien o no presenta ningún síntoma, esto debido al riesgo de daño hepático retardado si no se trata.

**Antídoto: N-acetilcisteína o Metionina.**

**Nuevo grupo etario:**

**Para niños de 2 años en adelante:**

**Nuevas precauciones y advertencias:**

- **Contiene Acetaminofén. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen Acetaminofén puede conducir a una sobredosis.**
- **La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática, lo cual puede requerir trasplante de hígado o conducir a la muerte.**
- **Una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén. En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento.**
- **Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal o que tienen sepsis.**
- **En pacientes con estados de deficiencia de glutatión, el uso de Acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.**
- **Si los síntomas persisten, consulte a su médico.**
- **Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.**

<b>Peso (Kilogramos)</b>	<b>Edad (años)</b>	<b>Dosis (tabletas masticables)</b>
<b>12 – 14</b>	<b>2</b>	<b>1.5</b>

Acta No. 04 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

14.1 – 16	3	2
16.1 - 18.1	4	2
18.2 - 20.1	5	2.5
20.2 - 22.2	6	2.5
22.3 - 25	7	3
25.1 - 28.1	8	3
28.2 - 31.7	9	3.5
31.8 - 36	10	4
36.1 - 41	11	4.5
41.1 - 45	12	5

### 3.1.9.14 VIMPAT® SOLUCION PARA INFUSION 200 MG/20 ML

Expediente : 20010106  
Radicado : 2016126520 / 2017137352 / 20181087070  
Fecha : 04/05/2018  
Interesado : Laboratorios Biopas S.A

Composición:  
Cada 20mL de solución inyectable contiene 200mg de Lacosamida

Forma farmacéutica:  
Solución inyectable

Indicaciones:  
Vimpat® está indicado como

- monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.
- terapia adjunta en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.

Contraindicaciones:

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones de hipersensibilidad a la lacosamida o a cualquiera de los excipientes. Pacientes con alteraciones auriculoventriculares (segundo o tercer grado de bloqueo av). Embarazo, lactancia y menores de 16 años.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la resolución 2018017615 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de efectos adversos
- Inserto Versión Enero 2017 SPC WC500050338 (CCDS Lacosamida c2015-034 + c2016-010 Modificado CO g2017-027)
- Información para prescribir versión Agosto 2016 (CCDS Lacosamida c2015-034 + c2016-010 Modificado CO-EC)

**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.

### 3.1.9.15 DACOGEN

Expediente : 19991325  
Radicado : 2017160872  
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Decitabina 50mg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: tratamiento de pacientes adultos con síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo intermedio-1 y 2 y de alto riesgo, no candidatos a trasplante de médula ósea o a quimioterapia intensiva. Tratamiento de pacientes adultos de 65 y más años con leucemia mieloide aguda (LMA) de novo o secundaria quienes no son candidatos para quimioterapia de inducción estándar de reciente diagnóstico, de acuerdo con la clasificación de la OMS.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud  
es de todos

Minsalud

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a la decitabina o alguno de los excipientes. Embarazo y Lactancia

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

Modificación de Advertencias y precauciones.

Modificación de Posología.

Modificación de Interacciones.

Modificación de Reacciones Adversas.

Inserto para el usuario e información para prescribir versión: septiembre 24, 2014.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos recomienda aprobar los siguientes puntos, para el producto de la referencia, así:

**Modificación de interacciones, posología, precauciones y advertencias.**

**Inserto para el usuario e información para prescribir versión: septiembre 24, 2014.**

#### **Nuevas Precauciones Y Advertencias**

##### **Mielosupresión**

La mielosupresión y complicaciones de mielosupresión, incluyen infecciones y sangrado que se presentan en pacientes con SMD o LMA se pueden exacerbar con el tratamiento. La mielosupresión causada por Dacogen® es reversible. Se deben realizar regularmente recuentos completos de sangre y plaquetas según la indicación clínica y previo a cada ciclo de tratamiento. En la presencia de mielosupresión o sus complicaciones, el tratamiento con Dacogen® se debe interrumpir, reducir la dosis o instaurar medidas de soporte como se recomienda en las secciones: Posología y Método de Administración y Efectos indeseables.

##### **Disfunción hepática**

No se ha establecido el uso de Dacogen® en pacientes con deterioro de la función hepática. Se deberá tener precaución con la administración de DACOGEN® a los pacientes que tienen deterioro de la función hepática y se deberá ejercer una estrecha vigilancia.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### **Insuficiencia renal**

**No se ha estudiado el uso de Dacogen en pacientes con insuficiencia renal grave. Se debe tener cuidado en la administración de DACOGEN a pacientes con insuficiencia renal grave (Depuración de creatinina [CrCl] <30 ml/min) y estos pacientes se deben monitorear de cerca.**

### **Enfermedad cardíaca**

**Pacientes con historia de falla cardíaca severa congestiva o enfermedad cardíaca clínicamente inestable fueron excluidos de los estudios clínicos y por lo tanto la seguridad y eficacia de Dacogen® en estos pacientes no han sido establecidas.**

### **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

**Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) (incluyendo infiltrados pulmonares, neumonía organizada y fibrosis pulmonar) sin signos de etiología infecciosa en pacientes que reciben decitabina. Se debe realizar una cuidadosa evaluación de los pacientes con un inicio agudo o un empeoramiento inexplicable de los síntomas pulmonares para descartar la EPI. Si se confirma la EPI, se debe iniciar el tratamiento adecuado.**

### **Embarazo y lactancia**

#### **Uso durante el embarazo**

**Se deberá insistir a las mujeres con posibilidades de concebir que usen efectivas medidas anticonceptivas y que eviten quedar embarazadas durante el tratamiento con Dacogen®. Se desconoce el periodo después de tratamiento con Dacogen® donde es seguro quedar embarazada. No hay datos adecuados sobre el uso de Dacogen® en mujeres embarazadas. Estudios han mostrado que la decitabina es teratogénica en ratas y ratones. El riesgo potencial en humanos es desconocido. Basados en resultados de estudios realizados en animales y su mecanismo de acción, Dacogen® no debe ser usado durante el embarazo. Dacogen® está contraindicado en el embarazo.**

**Uso en hombres: Se deberá advertir a los varones que no conciban mientras que reciben el Dacogen®, y después de 3 meses de la terminación del tratamiento.**

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### **Fertilidad**

Se debe advertir a pacientes mujeres con potencial para dar a luz que busquen una consulta respecto a la criopreservación de ovocitos antes de iniciar el tratamiento con Dacogen®. A causa de la posibilidad de infertilidad como consecuencia de la terapia con Dacogen®, los varones deben ser aconsejados de consultar sobre la conservación de espermatozoides antes del tratamiento.

### **Uso durante la lactancia**

Se desconoce si decitabina o sus metabolitos se excretan por la leche materna. El Dacogen® está contraindicado durante la lactancia; por eso, si se necesita el tratamiento con Dacogen®, se deberá suspender la lactancia.

### **Efectos sobre la habilidad para conducir**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la habilidad para conducir o usar máquinas con DACOGEN®. Los pacientes deben ser advertidos que ellos pueden experimentar efectos indeseables, como anemia, durante el tratamiento. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se conduzca un carro u opere una máquina.

### **Nueva posología**

**Nota:** la posología solicitada por el interesado no se encuentra presentada igual que la que reportan agencias de referencia, no obstante se encontró en la agencia de Argentina la misma información, por lo cual se decide remitir preconcepto de posología a la Sala con la observación

### **Posología y Método de Administración**

Dacogen® debe ser administrado bajo la supervisión de médicos experimentados en el uso de agentes quimioterapéuticos.

### **Posología**

Hay 2 regímenes recomendados para la administración de Dacogen®. El régimen de dosificación en el tratamiento de SMD de 3 o 5 días con cualquiera de los dos se recomienda que los pacientes sean tratados por un mínimo de 4 ciclos; sin embargo, puede tardar más de 4 ciclos para obtenerse una respuesta. En el SMD el tiempo promedio de respuesta (RC+RP) en estudios de Fase 2 con el régimen de dosificación de 5 días, fue

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de 3.5 ciclos. En estudio de Fase 3 en el régimen de dosificación de 3 días, el tiempo promedio para respuesta fue de 3 ciclos de tratamiento. El tratamiento se puede continuar tanto tiempo como el paciente muestre respuesta, continúe beneficiándose o presente enfermedad estable, e.d., en ausencia de avance manifiesto.

Si después de 4 ciclos, los valores hematológicos del paciente (p.ej., recuentos de plaquetas o recuento absoluto de neutrófilos, no han regresado a los niveles previos al tratamiento o si se presenta el avance de la enfermedad (el recuento de blastos periféricos va en aumento o recuento de blastos en la médula ósea está empeorando), se puede considerar que el paciente no es un respondedor y se deberán ponderar opciones terapéuticas alternativas al Dacogen®.

La pre-medicación para la prevención de náuseas y vómito no es recomendada rutinariamente, pero puede ser administrada si se requiere

#### **Régimen de tratamiento en Leucemia Mieloide Aguda**

En un ciclo de tratamiento, Dacogen® se administra a una dosis de 20 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal en infusión intravenosa en 1 hora repetida diariamente durante 5 días consecutivos (es decir, un total de 5 dosis por ciclo). La dosis diaria total no puede superar los 20 mg/m<sup>2</sup> y la dosis total por ciclo de tratamiento no puede superar los 100 mg/m<sup>2</sup>. El ciclo se debe repetir cada 4 semanas dependiendo de la respuesta clínica del paciente y la toxicidad observada. Si se omite una dosis, se deberá reanudar el tratamiento lo más pronto posible. Este régimen se puede administrar en modalidad ambulatoria.

#### **Régimen de tratamiento en Síndrome Mielodisplásico**

##### **Régimen de dosificación de 3 días**

En un ciclo único de tratamiento, Dacogen® se administra por 3 días consecutivos a una dosis fija de 15 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal durante un periodo de 3 horas cada 8 horas (es decir, un total de 9 dosis por ciclo de tratamiento). Este ciclo se repite cada 6 semanas aproximadamente dependiendo de la respuesta clínica del paciente y la toxicidad observada. La dosis diaria total no debe exceder 45 mg/m<sup>2</sup> y la dosis total por ciclo de tratamiento no debe exceder 135 mg/m<sup>2</sup>. Si una dosis se olvida, el tratamiento se debe reanudar tan pronto como sea posible.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





### **Régimen de dosificación de 5 días en SMD**

En un ciclo de tratamiento, Dacogen® se administra a una dosis de 20 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal en infusión intravenosa en 1 hora repetida diariamente durante 5 días consecutivos (es decir, un total de 5 dosis por ciclo). La dosis diaria total no puede superar los 20 mg/m<sup>2</sup> y la dosis total por ciclo de tratamiento no puede superar los 100 mg/m<sup>2</sup>. El ciclo se debe repetir cada 4 semanas dependiendo de la respuesta clínica del paciente y la toxicidad observada. Si se omite una dosis, se deberá reanudar el tratamiento lo más pronto posible. Este régimen se puede administrar en modalidad ambulatoria.

### **Manejo de la mielosupresión y complicaciones asociadas**

La mielosupresión y eventos adversos relacionados a la mielosupresión (trombocitopenia, anemia, neutropenia, y neutropenia febril) son frecuentes en pacientes con SMD tratados y no tratados. Las complicaciones de la mielosupresión incluyen infecciones y sangrado. El tratamiento puede ser modificado en pacientes que experimenten mielosupresión y las complicaciones asociadas que se describen abajo:

#### **En LMA**

El tratamiento se puede retrasar a discreción del médico tratante si el paciente experimenta complicaciones asociadas con la mielosupresión, como las que se describen a continuación:

- v Neutropenia febril (temperatura  $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$  y recuento absoluto de neutrófilos  $< 1,000/\mu\text{L}$ )
- v Infección viral, bacteriana o micótica activa (es decir, que requiere anti-infecciosos por vía intravenosa o cuidados de soporte costosos)
- v Hemorragia (gastrointestinal, genitourinaria, pulmonar con plaquetas  $< 25,000/\mu\text{L}$  o cualquier hemorragia del sistema nervioso central)

#### **En SMD**

### **Régimen de dosificación de 5 días**

No se recomienda la reducción de la dosis en este escenario clínico para optimizar el beneficio para el paciente, las dosis deben ser retrasadas como sigue:

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**v Modificaciones del régimen de dosificación en los primeros 3 ciclos**

Durante los primeros ciclos de tratamiento las citopenias Grados 3 y 4 son frecuentes y pueden no representar el avance de la MDS. Las citopenias previas al tratamiento pueden no mejorar hasta después del Ciclo 3.

Durante los primeros 3 ciclos, para optimizar el beneficio para el paciente en el escenario de neutropenia moderada (recuento absoluto de neutrófilos  $< 1000/\mu\text{L}$ ), se debe hacer todo lo posible por mantener el tratamiento con dosis completas con el intervalo estándar entre ciclos de tratamiento. La profilaxis antimicrobiana concomitante de acuerdo con los lineamientos institucionales se puede administrar hasta la recuperación de los granulocitos hasta arriba de  $500/\mu\text{L}$ . Los médicos también deben considerar la necesidad de la administración precoz de factores de crecimiento durante este tiempo para la prevención o el tratamiento de las infecciones en pacientes con MDS.

De manera similar, para optimizar el beneficio para el paciente en el escenario de trombocitopenia moderada (recuento de plaquetas  $< 25.000/\mu\text{L}$ ), se deberá hacer todo lo posible por mantener el tratamiento con dosis completas con el intervalo estándar entre ciclos de tratamiento con administración concomitante de transfusiones de plaquetas en caso de eventos hemorrágicos.

**v Modificaciones del régimen de dosificación después del Ciclo 3**

Se deberá retrasar la dosis en caso de que se considere que las siguientes toxicidades están por lo menos posiblemente relacionadas con el tratamiento:

**v Complicaciones asociadas con mielosupresión grave (infecciones que no se resuelven con terapia antiinfecciosa adecuada, hemorragia que no se resuelve con tratamiento adecuado)**

**v Mielosupresión prolongada definida como una médula hipocelular (celularidad de 5% o menos) sin evidencia de avance de la enfermedad durante 6 semanas o más después del comienzo de un curso de terapia.**

Si la recuperación (recuento absoluto de neutrófilos  $> 1.000/\mu\text{L}$  y plaquetas  $> 50.000/\mu\text{L}$ ) toma más de 8 semanas, el paciente deberá suspender el tratamiento con el medicamento y valorar el avance de la enfermedad (mediante mielograma) dentro de los 7 días siguientes al final de las 8 semanas. En pacientes que han recibido tratamiento durante por lo menos 6 ciclos, y que siguen derivando beneficio de la terapia, se puede permitir una demora prolongada más allá de 8 semanas, en ausencia de avance, a discreción del médico tratante.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### **Régimen de dosificación de 3 días**

#### **v Modificaciones del régimen de dosificación en los primeros 3 ciclos.**

**Durante los primeros ciclos de tratamiento las citopenias Grados 3 y 4 son frecuentes y pueden no representar el avance de la MDS. Las citopenias previas al tratamiento pueden no mejorar hasta después del Ciclo 3.**

**Durante los primeros 3 ciclos, para optimizar el beneficio para el paciente en el escenario de neutropenia moderada (recuento absoluto de neutrófilos  $< 1000/\mu\text{L}$ ), se debe hacer todo lo posible por mantener el tratamiento con dosis completas con el intervalo estándar entre ciclos de tratamiento. La profilaxis antimicrobiana concomitante de acuerdo con los lineamientos institucionales se puede administrar hasta la recuperación de los granulocitos hasta arriba de  $500/\mu\text{L}$ . Los médicos también deben considerar la necesidad de la administración precoz de factores de crecimiento durante este tiempo para la prevención o el tratamiento de las infecciones en pacientes con MDS.**

**De manera similar, para optimizar el beneficio para el paciente en el escenario de trombocitopenia moderada (recuento de plaquetas  $< 25.000/\mu\text{L}$ ), se deberá hacer todo lo posible por mantener el tratamiento con dosis completas con el intervalo estándar entre ciclos de tratamiento con administración concomitante de transfusiones de plaquetas en caso de eventos hemorrágicos.**

#### **v Modificaciones de la dosis después del ciclo 3**

**Si recuperación hematológica ((recuento absoluto de neutrófilos  $> 1.000/\mu\text{L}$  y plaquetas  $> 50.000/\mu\text{L}$ ) de un ciclo de previo de tratamiento con DACOGEN®, en donde la citopenia persistente se considera relacionada con la administración del medicamento, requiere más de 6 semanas, entonces el siguiente ciclo de la terapia con DACOGEN® se debe demorar y reducir la dosis de acuerdo con el algoritmo que se presenta más adelante. Todas las reducciones de la dosis que se hagan deberán permanecer válidas durante toda la quimioterapia; no debe haber nuevo aumento de la dosis.**

**v Si la recuperación toma más de 6 semanas, pero menos de 8 semanas - la dosis de DACOGEN® se debe demorar hasta por 2 semanas y reducir la dosis a  $11 \text{ mg}/\text{m}^2$  cada 8 horas ( $33 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{día}$ ,  $99 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{ciclo}$ ) una vez se reanuda la terapia.**

**v Si la recuperación toma más de 8 semanas, pero menos de 10 semanas - la dosis de DACOGEN® se debe demorar hasta por 2 semanas más y reducir la dosis a  $11 \text{ mg}/\text{m}^2$  cada 8 horas ( $33 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{día}$ ,  $99 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{ciclo}$ ) una**

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



vez se reanuda la terapia, luego mantenerla en los siguientes ciclos según indicación clínica.

v Si la recuperación toma más de 10 semanas – Se deberá suspender el tratamiento con el medicamento y valorar el avance de la enfermedad (mediante mielograma) dentro de los 7 días siguientes al final de las 10 semanas. Sin embargo, en pacientes que han recibido tratamiento durante al menos 6 ciclos, y que siguen derivando beneficio de la terapia, se puede permitir una demora prolongada más allá de las 10 semanas, en ausencia de avance, a discreción del médico tratante.

**Poblaciones especiales**

**Pacientes pediátricos**

No ha sido establecida la seguridad y efectividad en pacientes pediátricos.

**Disfunción hepática:**

No se han realizado estudios en pacientes con disfunción hepática.

La necesidad de ajuste de la dosis en pacientes con enfermedad hepática no ha sido evaluada. Si ocurre empeoramiento de la función, los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente.

**Disfunción renal**

No se han realizado estudios en pacientes con disfunción renal, sin embargo, los datos de los estudios clínicos que incluyeron pacientes con insuficiencia leve-moderada no indicaron necesidad de ajuste de la dosis. Los pacientes con insuficiencia renal grave fueron excluidos de estas pruebas.

**Nuevas Interacciones**

**Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No han sido realizados estudios formales de interacciones medicamentosas con decitabina.

Existe el potencial para una interacción fármaco-fármaco con otros agentes que también son activados por fosforilación secuencial (por actividades de fosfoquinasa intracelular) y/o metabolizados por enzimas implicadas en la inactivación de decitabina (Ej. citidina deaminasa). Por lo tanto, se debe tener precaución si estos fármacos se combinan con Dacogen®.

**Impacto de los fármacos administrados conjuntamente con decitabina**

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Las interacciones medicamentosas no están mediadas por el metabolismo de la CYP-450 como el metabolismo de la decitabina no está mediado por este sistema sino por la deaminación oxidativa.**

**El desplazamiento de decitabina de su unión a las proteínas plasmáticas por fármacos administrados conjuntamente es improbable dado que la unión a las proteínas plasmáticas in vitro no es significativa (< 1%) de decitabina.**

**Los datos in vitro indicaron que la decitabina es un mal sustrato de la glucoproteína P (P-gp) y por tanto no está predispuesto a interacciones con inhibidores de la P-gp.**

**Impacto de decitabina sobre los fármacos administrados conjuntamente**  
Dada su baja unión a las proteínas plasmáticas in vitro (< 1%), es poco probable que la decitabina desplace fármacos administrados conjuntamente de su unión a las proteínas plasmáticas. Los estudios in vitro muestran que decitabina no inhibe ni induce las enzimas CYP 450 más de 20 veces la concentración plasmática máxima (C<sub>max</sub>) terapéutica observada. Por lo tanto, no se esperan interacciones medicamentosas mediadas por CYP y es improbable que haya interacción con agentes metabolizados por estas vías.

**La decitabina es un inhibidor débil del transporte mediado por P-gp in vitro y por tanto tampoco se espera que afecte el transporte mediado por P-gp de los medicamentos administrados conjuntamente.**

### **Nuevas Reacciones Adversas**

**Datos de estudios clínicos** A lo largo de esta sección, se informaron reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideraron razonablemente relacionados con el uso de DACOGEN® en base a la evaluación integral de la información de eventos adversos disponible. No se puede establecer una relación causal con DACOGEN® de manera confiable en casos individuales. Además, debido a que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones ampliamente variables, los índices de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de una droga no se pueden comparar directamente con los índices en los ensayos clínicos de otra droga y pueden no reflejar los índices observados en la práctica clínica.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas más importantes y frecuentes en los dos regímenes de 5 días y de 3 días son la mielosupresión y las que sobrevienen como consecuencia de la mielosupresión.

### Reacciones adversas

La seguridad de Dacogen® se evaluó en 682 sujetos en estudios clínicos (D-0007, DACO-016, DACO-017, DACO-020, EORTC-06011 y ID03-0180). En estos estudios clínicos DACOGEN® se administró en el régimen de dosificación de 5 días o de 3 días. Reacciones adversas reportadas durante estos estudios clínicos son resumidos más adelante en la tabla 1. Las reacciones adversas son listadas por categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia son definidas como sigue: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ) y poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1: Reacciones Adversas identificadas con DACOGEN®				
Sistema de Clasificación	Frecuencia (Todos los grados)	Reacción Adversa	Frecuencia	
			Todos los grados <sup>a</sup> (%)	Grados 3-4 <sup>a</sup> (%)
Infecciones e infestaciones	Muy frecuente	Pneumonia*	20	17
		Infección del tracto urinario*	10	4
		Otras infecciones (todas virales, bacterianas, y fúngicas incluyendo fatales)*,b <u>ü</u>	62	35
	Frecuente	Shock séptico*	3	2
		Sepsis*	8	7
		Sinusitis	5	1
Trastornos sanguíneos y	Muy	Neutropenia	29	27

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





linfáticos	frecuente	febril*		
		Neutropenia*	32	30
		Trombocitopenia <sup>c*</sup>	35	33
		Anemia	33	20
		Leucopenia	14	12
	Frecuente	Pancitopenia*	1	1
Trastornos del sistema inmune	Frecuente	Hipersensibilidad incluye reacción anafiláctica <sup>d</sup>	4	<1
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Dolor de cabeza	20	1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuente	Epistaxis	15	2
	Desconocida	Enfermedad pulmonar intersticial	-	-
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Diarrea	31	2
		Vomito	19	1
		Estomatitis	10	2
		Náusea	38	1
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	No frecuente	Dermatosis neutrofílica febrile aguda (Síndrome de Sweet)	<1	<1
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Muy frecuente	Pirexia	40	6
<sup>a</sup> Worst National Cancer Institute criterios comunes para la terminología de acontecimientos adversos por categoría de frecuencia <sup>b</sup> Excluyendo neumonía, infecciones del tracto urinario, sépsis, shock séptico y sinusitis <sup>c</sup> Incluye la hemorragia asociada con				

Acta No. 04 de 2019 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



trombocitopenia, incluyendo casos mortales <sup>d</sup> Incluye los términos preferidos hipersensibilidad, hipersensibilidad medicamentosa, reacción anafiláctica, choque anafiláctico, reacción anafilactoide, choque anafilactoide * Incluye eventos con un resultado fatal				
---	--	--	--	--

### Descripción de algunas reacciones adversas

#### Reacciones adversas hematológicas

Las reacciones adversas hematológicas más frecuentemente reportadas asociadas con el tratamiento con Dacogen® incluyen neutropenia febril, trombocitopenia, neutropenia, anemia y leucopenia.

Graves infecciones relacionadas con reacciones adversas como el shock séptico, sepsis y neumonía fueron reportados en pacientes tratados con Dacogen®.

Graves eventos hemorrágicos relacionados con reacciones adversas tales como hemorragia del SNC (1%) y hemorragia gastrointestinal (2%), en el caso de trombocitopenia grave, fueron reportadas en pacientes tratados con Dacogen®.

Reacciones adversas hematológicas deben ser manejadas por el monitoreo rutinario de los recuentos sanguíneos completos y tratamientos de apoyo según sea necesario. Tratamientos de apoyo incluyen, administración profiláctica de antibióticos y/o factores de crecimiento (por ej. FSC-C) por neutropenia y transfusiones por anemia o trombocitopenia de acuerdo con las directrices institucionales. Para situaciones en las que la administración de decitabina debe retrasarse, ver la Sección Posología y método de administración.

#### Trastornos gastrointestinales

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Se ha notificado la aparición de enterocolitis, incluida colitis neutropénica, tiflitis durante el tratamiento con decitabina. La enterocolitis puede conducir a complicaciones por septicemia y se puede asociar con desenlace mortal.**

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

**Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) (incluyendo infiltrados pulmonares, neumonía organizada y fibrosis pulmonar) sin signos de etiología infecciosa en pacientes que reciben decitabina.**

**Información posterior al mercadeo**

**No se identificaron reacciones adversas adicionales en el análisis de la base de datos de seguridad posterior al mercadeo.**

**3.1.9.16. EPAMIN PARENTERICO 50mg/mL x 5 mL**

Expediente : 24335  
Radicado : 2017026881 / 2017107804 / 20181192791  
Fecha : 20/09/2018  
Interesado : Pfizer S.A.

Composición: Cada 5 mL de la solución estéril, contienen 250 mg de fenitoína sódica

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:  
Anticonvulsivante.

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a la fenitoína o sus ingredientes inactivos u otras hidantoinas. Debido a su efecto en el automatismo ventricular, la fenitoína está contraindicada en la bradicardia sinusal, bloqueo sinusal-auricular, bloqueo auriculoventricular (av) de segundo y tercer grado y en los pacientes con el síndrome adams-stokes.

La administración concomitante de fenitoína está contraindicada con delavirdina debido a la potencialidad de pérdida de respuesta virológica y la posible resistencia a delavirdina o a la clase de inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa.

Embarazo.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea con el uso a largo plazo, que puede conducir al desarrollo de osteopenia, osteoporosis y fracturas. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente.

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la resolución No. 2018034768 con el fin de revocarla en el sentido de:

- Eliminar el nuevo texto de contraindicaciones y posología actualizado por el INVIMA teniendo en cuenta que dentro del trámite 201706881 no solicito a su despacho la actualización de la información de contraindicaciones ni posología; que el interesado dentro de la respuesta al Auto No. 2017107804 presento justificación para la no inclusión de la nueva información relacionada a la dosis de inicio para la indicación de estado epiléptico.
- Eliminar la inclusión de la posología para pacientes con arritmia, por cuanto esta no procedente teniendo en cuenta que el producto de la referencia no se encuentra indicado para esta patología.

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

### 3.1.12. INCLUSIÓN / EXCLUSIÓN DE MEDICAMENTOS VITALES

#### 3.1.12.1. AMIODARONA CLORHIDRATO TABLETA 200 mg/1 U

Fecha: 01/2019

Interesado: Director de Medicamentos y Productos Biológicos

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la inclusión del medicamento AMIODARONA CLORHIDRATO TABLETA 200 mg/1 U en el listado de medicamentos vitales no disponibles, frente a la no disponibilidad suficiente y oportuna del medicamento en el país, documentado por las manifestaciones de Instituciones prestadoras de servicios de Salud y por titulares

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora (SEM) ha revisado la solicitud teniendo en cuenta la siguiente información:

1. La Normatividad relacionada con las inclusiones y exclusiones de medicamentos en el listado de medicamentos vitales no disponibles se encuentra establecida por:
  - El Decreto 481/2004 que en su artículo 2 define el Medicamento vital no disponible como un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes
  - En el artículo 3 el decreto estipula la competencia para la determinación de medicamento vital no disponible: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas.
  - En su Artículo 4º se contemplan los criterios para determinar un medicamento como vital no disponible. Para determinar la condición de un medicamento vital no disponible, este deberá ajustarse a la definición de que trata el artículo 2º del presente decreto y cumplir con los siguientes criterios: a) Que no se encuentre en fase de investigación clínica; b) Que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades; c) Que no cuente con sustitutos en el mercado
2. Para la inclusión del medicamento en las Normas farmacológicas debe haberse evaluado la calidad, eficacia y seguridad por la Sala especializada de la Comisión Revisora.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3. El Proceso de la evaluación farmacológica que realiza la Sala especializada de medicamentos, SEM sobre la eficacia y seguridad del medicamento (estudios preclínicos, clínicos y plan de gestión de riesgos), comprende el análisis las siguientes características del producto:
  - Eficacia
  - Seguridad
  - Dosificación
  - Indicaciones
  - Contraindicaciones, interacciones, y advertencias
  - Relación beneficio-riesgo
  - Toxicidad
  - Farmacocinética
  - Condiciones de comercialización
  - Restricciones especiales
4. El medicamento Amiodarona tabletas x 200 mg se encuentra incluido en las normas farmacológicas: 7.2.0.0.N10
5. Se ha verificado que no existen otras alternativas terapéuticas vigentes que incluyan todas las indicaciones de la Amiodarona tabletas x 200 mg y no hay suficiente disponibilidad del medicamento de acuerdo con lo reportado por los titulares autorizados para comercializar este producto farmacéutico en el país

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora concluye que se cumplen los criterios del Decreto 481 de 2004 e incluye en forma temporal en el Listado de Medicamentos Vitales no disponibles el siguiente medicamento para ser usado en las indicaciones aprobadas por la SEM

#### **AMIODARONA CLORHIDRATO TABLETA 200 mg/1 U**

Cabe recordar que debe darse cumplimiento a lo estipulado en la circular DG-100-00022-13 sobre autorización de importación de medicamentos vitales no disponibles para más de un paciente y la realización de la monitorización permanente del profesional de la salud tratante durante uso del producto solicitado, reportando de los eventos adversos de acuerdo con los lineamientos

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





del Programa nacional de Farmacovigilancia en la siguiente ruta:  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares –  
circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a  
Medicamentos

**3.1.12.2. TESTOSTERONA ENANTATO SOLUCIÓN  
INYECTABLE 100 mg / 1 mL  
TESTOSTERONA ENANTATO SOLUCIÓN  
INYECTABLE 250 mg / 1 mL  
TESTOSTERONA UNDECANOATO SOLUCIÓN  
INYECTABLE 250 mg / 1 mL**

Fecha: 01/2019

Interesado: Director de Medicamentos y Productos Biológicos

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la inclusión de los medicamentos testosterona enantato solución inyectable 100 mg / 1mL y 250 mg/1mL y testosterona undecanoato solución inyectable 250 mg /1mL en el listado de medicamentos vitales no disponibles, frente a la no disponibilidad suficiente y oportuna del medicamento en el país, documentado por las manifestaciones de Ministerio de Salud y Protección Social, Instituciones prestadoras de servicios de Salud, pacientes y por los titulares de los registros sanitarios

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora (SEM) ha revisado la solicitud teniendo en cuenta la siguiente información:

- 1. La Normatividad relacionada con las inclusiones y exclusiones de medicamentos en el listado de medicamentos vitales no disponibles se encuentra establecida por:**

**El Decreto 481/2004 que en su artículo 2 define el Medicamento vital no disponible como un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes**

**En el artículo 3 el decreto estipula la competencia para la determinación**

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**de medicamento vital no disponible:** La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas.

En su Artículo 4º se contemplan los criterios para determinar un medicamento como vital no disponible. Para determinar la condición de un medicamento vital no disponible, este deberá ajustarse a la definición de que trata el artículo 2º del presente decreto y cumplir con los siguientes criterios: a) Que no se encuentre en fase de investigación clínica; b) Que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades; c) Que no cuente con sustitutos en el mercado

2. Para la inclusión del medicamento en las Normas farmacológicas debe haberse evaluado la calidad, eficacia y seguridad por la Sala especializada de la Comisión Revisora.
3. El Proceso de la evaluación farmacológica que realiza la Sala especializada de medicamentos, SEM sobre la eficacia y seguridad del medicamento (estudios preclínicos, clínicos y plan de gestión de riesgos), comprende el análisis las siguientes características del producto:
  - Eficacia
  - Seguridad
  - Dosificación
  - Indicaciones
  - Contraindicaciones, interacciones, y advertencias
  - Relación beneficio-riesgo
  - Toxicidad
  - Farmacocinética
  - Condiciones de comercialización
  - Restricciones especiales

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



4. Los medicamentos testosterona enantato solución inyectable 100 mg / 1mL y 250 mg/1mL y testosterona undecanoato solución inyectable 250 mg/1mL se encuentran incluidos en las normas farmacológicas 9.1.1.0.N10
  
5. Se ha verificado que no existen otras alternativas terapéuticas con la totalidad de las indicaciones de este medicamento y no hay capacidad de los titulares autorizados para comercializar este producto para resolver las necesidades del país en forma inmediata

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora concluye que se cumplen los criterios del Decreto 481 de 2004 e incluye en forma temporal en el Listado de Medicamentos Vitales no disponibles los siguientes medicamentos para ser usado en las indicaciones aprobadas por la SEM

**Testosterona enantato Solución Inyectable 100 mg / 1mL**

**Testosterona enantato Solución Inyectable 250 mg / 1mL**

**Testosterona undecanoato Solución Inyectable 250 mg / 1mL**

Cabe recordar que debe darse cumplimiento a lo estipulado en la circular DG-100-00022-13 sobre autorización de importación de medicamentos vitales no disponibles para más de un paciente y la realización de la monitorización permanente del profesional de la salud tratante durante uso del producto solicitado, reportando de los eventos adversos de acuerdo con los lineamientos del Programa nacional de Farmacovigilancia en la siguiente ruta: [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**3.1.12.3. TETRACOSACTIDA HEXAACETATO, SUSPENSIÓN INYECTABLE  
1 mg /1 mL**

Fecha: 01/2019

Interesado: Director de Medicamentos y Productos Biológicos

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la inclusión del medicamento Tetracosactida Hexaacetato, Suspensión Inyectable 1 mg /1 ML en el listado de medicamentos vitales no disponibles, frente a la no disponibilidad suficiente y oportuna del medicamento en el país, documentado por las manifestaciones de titulares

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora (SEM) ha revisado la solicitud teniendo en cuenta la siguiente información:

**6. La Normatividad relacionada con las inclusiones y exclusiones de medicamentos en el listado de medicamentos vitales no disponibles se encuentra establecida por:**

- **El Decreto 481/2004 que en su artículo 2 define el Medicamento vital no disponible como un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes**
- **En el artículo 3 el decreto estipula la competencia para la determinación de medicamento vital no disponible: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas.**

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- En su Artículo 4º se contemplan los criterios para determinar un medicamento como vital no disponible. Para determinar la condición de un medicamento vital no disponible, este deberá ajustarse a la definición de que trata el artículo 2º del presente decreto y cumplir con los siguientes criterios: a) Que no se encuentre en fase de investigación clínica; b) Que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades; c) Que no cuente con sustitutos en el mercado
7. Para la inclusión del medicamento en las Normas farmacológicas debe haberse evaluado la calidad, eficacia y seguridad por la Sala especializada de la Comisión Revisora.
8. El Proceso de la evaluación farmacológica que realiza la Sala especializada de medicamentos, SEM sobre la eficacia y seguridad del medicamento (estudios preclínicos, clínicos y plan de gestión de riesgos), comprende el análisis las siguientes características del producto:
- Eficacia
  - Seguridad
  - Dosificación
  - Indicaciones
  - Contraindicaciones, interacciones, y advertencias
  - Relación beneficio-riesgo
  - Toxicidad
  - Farmacocinética
  - Condiciones de comercialización
  - Restricciones especiales
9. El medicamento tetracosactida hexaacetato, suspensión inyectable 1mg/1 mL se encuentra incluido en las normas farmacológicas: 9.1.5.0.N10
10. Se ha verificado que no existen otras alternativas terapéuticas vigentes para las indicaciones de la tetracosactida hexaacetato, suspensión inyectable 1 mg/1 mL mg y no hay suficiente disponibilidad del

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



medicamento por parte del titular autorizado para comercializar este producto.

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora concluye que se cumplen los criterios del Decreto 481 de 2004 e incluye en forma temporal en el Listado de Medicamentos Vitales no disponibles el siguiente medicamento para ser usado en las indicaciones aprobadas por la SEM

**TETRACOSACTIDA HEXAACETATO, SUSPENSIÓN INYECTABLE 1 mg /1 mL**

Cabe recordar que debe darse cumplimiento a lo estipulado en la circular DG-100-00022-13 sobre autorización de importación de medicamentos vitales no disponibles para más de un paciente y la realización de la monitorización permanente del profesional de la salud tratante durante uso del producto solicitado, reportando de los eventos adversos de acuerdo con los lineamientos del Programa nacional de Farmacovigilancia en la siguiente ruta: [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

- 3.1.12.4. HEPATITIS B -VIRUS INACTIVADO - ANTÍGENO DE SUPERFICIE DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B (HBsAg) SUSPENSIÓN INYECTABLE 3 µg / MI  
HEPATITIS B -VIRUS INACTIVADO - ANTÍGENO DE SUPERFICIE DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B (HBsAg) SUSPENSIÓN INYECTABLE 20 µg / 1 mL  
HEPATITIS B -VIRUS INACTIVADO - ANTÍGENO DE SUPERFICIE DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B (HBsAg) SUSPENSIÓN INYECTABLE 40 µg /1 mL

Fecha: 01/2019  
Interesado: Director de Medicamentos y Productos Biológicos

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la inclusión del medicamento HEPATITIS B -VIRUS INACTIVADO - ANTÍGENO DE SUPERFICIE DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B (HBsAg) SUSPENSIÓN INYECTABLE de 3, 20 y 40 microgramos por mL en el listado de medicamentos vitales no disponibles, frente a la no disponibilidad suficiente y oportuna del medicamento en el país, documentado por las manifestaciones de Instituciones prestadoras de servicios de Salud y por titulares

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora (SEM) ha revisado la solicitud teniendo en cuenta la siguiente información:

**11.La Normatividad relacionada con las inclusiones y exclusiones de medicamentos en el listado de medicamentos vitales no disponibles se encuentra establecida por:**

- **El Decreto 481/2004 que en su artículo 2 define el Medicamento vital no disponible como un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes**
- **En el artículo 3 el decreto estipula la competencia para la determinación de medicamento vital no disponible: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas.**
- **En su Artículo 4º se contemplan los criterios para determinar un medicamento como vital no disponible. Para determinar la condición de un medicamento vital no disponible, este deberá ajustarse a la definición de que trata el artículo 2º del presente decreto y cumplir con los siguientes criterios: a) Que no se**

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



encuentre en fase de investigación clínica; b) Que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades; c) Que no cuente con sustitutos en el mercado

12. Para la inclusión del medicamento en las Normas farmacológicas debe haberse evaluado la calidad, eficacia y seguridad por la Sala especializada de la Comisión Revisora.

13. El Proceso de la evaluación farmacológica que realiza la Sala especializada de medicamentos, SEM sobre la eficacia y seguridad del medicamento (estudios preclínicos, clínicos y plan de gestión de riesgos), comprende el análisis las siguientes características del producto:

- Eficacia
- Seguridad
- Dosificación
- Indicaciones
- Contraindicaciones, interacciones, y advertencias
- Relación beneficio-riesgo
- Toxicidad
- Farmacocinética
- Condiciones de comercialización
- Restricciones especiales

14. El medicamento se encuentra incluido en las normas farmacológicas: 18.1.1.0.N10

15. Se ha verificado que no existen otras alternativas terapéuticas vigentes para las indicaciones del medicamento de la referencia y no hay suficiente disponibilidad del medicamento por parte del titular autorizado para comercializar este producto.

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora concluye que se cumplen los criterios del Decreto 481 de 2004 e incluye en forma temporal en el Listado de Medicamentos Vitales no disponibles el

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



siguiente medicamento para ser usado en las indicaciones aprobadas por la SEM

**HEPATITIS B -VIRUS INACTIVADO - ANTÍGENO DE SUPERFICIE DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B (HBsAg) SUSPENSIÓN INYECTABLE 3 µg / MI**

**HEPATITIS B -VIRUS INACTIVADO - ANTÍGENO DE SUPERFICIE DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B (HBsAg) SUSPENSIÓN INYECTABLE 20 µg / 1 mL**

**HEPATITIS B -VIRUS INACTIVADO - ANTÍGENO DE SUPERFICIE DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B (HBsAg) SUSPENSIÓN INYECTABLE 40 µg / 1 mL**

Cabe recordar que debe darse cumplimiento a lo estipulado en la circular DG-100-00022-13 sobre autorización de importación de medicamentos vitales no disponibles para más de un paciente y la realización de la monitorización permanente del profesional de la salud tratante durante uso del producto solicitado, reportando de los eventos adversos de acuerdo con los lineamientos del Programa nacional de Farmacovigilancia en la siguiente ruta: [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

### 3.1.13 UNIFICACIONES

#### 3.1.13.1 GENTAMICINA 0.3% Solución Oftálmica

**CONCEPTO:** La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Gentamicina en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

**Concentración:**

**Cada mililitro de solución oftálmica contiene 3 mg de Gentamicina.**

**Forma farmacéutica: Solución oftálmica.**

**Indicaciones:**

**Infecciones oculares producidas por gérmenes sensibles a la gentamicina.**

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### **Contraindicaciones:**

**Hipersensibilidad al principio activo, a otros aminoglucósidos o a alguno de los excipientes.**

### **Advertencias y Precauciones:**

**Administrar únicamente por vía oftálmica.**

**El tratamiento oftálmico con aminoglucósidos puede dar lugar a reacciones de hipersensibilidad en algunos pacientes. La gravedad de las reacciones de hipersensibilidad puede variar desde efectos locales hasta reacciones generalizadas, tales como eritema, prurito, urticaria, erupción cutánea, anafilaxia, reacciones anafilactoides o reacciones bullosas. Si aparecen signos de reacciones graves o de hipersensibilidad debe interrumpirse el tratamiento.**

**Puede aparecer sensibilidad cruzada con otros aminoglucósidos y debe considerarse la posibilidad de que los pacientes hipersensibles a la gentamicina oftálmica, puedan serlo también a otros aminoglucósidos tópicos o sistémicos.**

**En pacientes tratados con gentamicina vía sistémica o cuando se aplica por vía tópica en heridas abiertas o piel dañada, se han observado reacciones adversas graves como neurotoxicidad, ototoxicidad y nefrotoxicidad. Aunque estas reacciones no se han descrito tras de la administración oftálmica de gentamicina, se recomienda precaución especialmente cuando se usa concomitantemente este u otros aminoglucósidos administrados por vía sistémica.**

**Como sucede con otros antibióticos, el uso prolongado puede producir un sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles, incluidos hongos. En caso de sobreinfección, el medicamento debe suspenderse y debe instaurarse el tratamiento apropiado.**

### **Advertencias sobre excipientes**

**Este medicamento contiene cloruro de benzalconio que puede producir irritación ocular. Se recomienda evitar el contacto con los lentes de contacto blandos, retirarlos antes de la aplicación y esperar al menos 15 minutos antes de volver a colocarlos. Altera el color de los lentes de contacto blandos.**

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**No se recomienda el uso de lentes de contacto durante el tratamiento de una infección ocular.**

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

#### **Embarazo**

**No se dispone de datos adecuados sobre el uso de este medicamento en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción tras administración subcutánea de gentamicina. No cabe esperar efectos en el embarazo puesto que la exposición sistémica a gentamicina es insignificante. No obstante, no se recomienda la utilización de este medicamento durante el embarazo.**

#### **Lactancia**

**La gentamicina se excreta en la leche materna tras administración sistémica. Se desconoce si tras administración oftálmica la gentamicina se excreta en la leche materna. No cabe esperar efectos en lactantes puesto que la exposición sistémica a gentamicina es insignificante. No obstante, no se puede excluir que existe un riesgo para el lactante. Debe decidirse entre interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con este medicamento valorando el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.**

#### **Fertilidad**

**No se han realizado estudios para evaluar el efecto de la administración oftálmica de gentamicina sobre la fertilidad.**

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

**La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Puede aparecer visión borrosa transitoria y otras alteraciones visuales que pueden afectar la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Si aparece visión borrosa después de la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar máquinas.**

### **Dosificación y Grupo Etario:**

**Uso en adultos (incluidos pacientes de edad avanzada), adolescentes y pacientes pediátricos**

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis recomendada es de 1 ó 2 gotas cada 4 horas. En infecciones más graves la dosis puede incrementarse a 1 gota cada hora. El número de aplicaciones diarias y la duración del tratamiento dependerán de la naturaleza de la enfermedad y la gravedad de los síntomas.

#### Uso en insuficiencia hepática y renal

No se han realizado estudios con este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Para evitar una posible contaminación de la punta del gotero y de la solución, se debe procurar no tocar los párpados, áreas circundantes ni otras superficies con la punta del gotero. Mantenga el envase bien cerrado mientras no se esté utilizando y retire el anillo de plástico del precinto antes de utilizar, para evitar lesiones en los ojo.

Para prevenir la absorción de las gotas a través de la mucosa nasal, especialmente en recién nacidos o niños, debe ocluirse el conducto nasolagrimal con el dedo de 2 a 3 minutos después de la administración de las gotas.

Si se emplea más de un medicamento por vía oftálmica, las aplicaciones de los medicamentos deben espaciarse al menos 5 minutos. Las pomadas oftálmicas deben administrarse en último lugar

**Vía de Administración: Conjuntival.**

#### Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción. Sin embargo, no se han descrito interacciones clínicas relevantes. Dada la baja concentración sistémica de gentamicina después de la administración oftálmica de este medicamento es poco probable que se produzca interacciones medicamentosas.

#### Reacciones adversas

##### Resumen del perfil de seguridad

En ensayos clínicos, las reacciones adversas más frecuentes fueron prurito en el ojo, molestia ocular e hiperemia ocular.

#### Resumen de reacciones adversas

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas durante ensayos clínicos con este medicamento y se clasifican de acuerdo con el siguiente criterio: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  hasta  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  hasta  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  hasta  $< 1/1.000$ ), o muy raras ( $< 1/10.000$ ) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Trastornos del sistema inmunológico**  
Frecuentes: hipersensibilidad (ocular).

**Trastornos oculares**  
Frecuentes: fotofobia, prurito en el ojo, molestia ocular, hiperemia ocular.  
Poco frecuentes: queratitis, visión borrosa, ojo seco.

**Condición de Venta:** Con fórmula facultativa.

### 3.1.13.2 AMINOFLIINA

**CONCEPTO:** La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Aminofliina en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

**Concentración:**

Cada 10 mililitros de solución inyectable contienen 240 mg de Aminofilina (Equivalente a Teofilina Anhidra 205.69 Mg + Etilendiamina 34.31 Mg).

**Forma farmacéutica:** Solución inyectable.

**Indicaciones:** Broncodilatador.

**Contraindicaciones:**

**Hipersensibilidad a la etilendiamina o teofilina, cafeína o a cualquiera de los excipientes.**

**Advertencias y Precauciones:**

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Para reducir los efectos estimulantes no deseados de la aminofilina en el sistema nervioso central y cardiovascular, la administración intravenosa del medicamento debe ser lenta y no debe exceder una tasa de 25 mg / min.**

**La aminofilina no debe administrarse simultáneamente con otras preparaciones de xantina. También se requiere precaución cuando se asocia la aminofilina con efedrina u otros fármacos simpaticomiméticos broncodilatadores.**

**Durante la terapia regular se debe controlar el nivel sérico de potasio. Esto es esencial durante la terapia combinada con agonistas beta2, corticosteroides o diuréticos, o en presencia de hipoxia.**

**La aminofilina tiene un índice terapéutico estrecho y los niveles séricos deben controlarse regularmente, especialmente durante el inicio de la terapia. Los valores terapéuticos son de 5-15 µg / ml y la dosis tóxica mínima de 20 µg / ml.**

**La fenitoína, otros anticonvulsivantes y el humo de cigarrillo pueden aumentar la eliminación de la aminofilina, reduciendo así su vida media plasmática. En tales casos, puede ser necesario aumentar la dosis de aminofilina.**

**El producto debe administrarse con precaución en ancianos, pacientes con cardiopatías, hipertensión, hipoxemia grave, hipertiroidismo, glaucoma, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar crónica, úlcera péptica, alcoholismo crónico y en pacientes con insuficiencia renal y hepática grave.**

**Se recomienda extremar la precaución cuando se administre aminofilina en niños, dada la mayor susceptibilidad a sus efectos. Ha habido informes de convulsiones en niños con niveles plasmáticos de teofilina dentro del rango terapéutico. Se debe considerar un tratamiento alternativo en pacientes con un historial de convulsiones y, si se usa en estos pacientes, se deben observar cuidadosamente para vigilar posibles signos de estimulación central.**

**Varios factores pueden reducir el aclaramiento hepático de la aminofilina con el consiguiente aumento de los niveles plasmáticos del fármaco. Entre ellos se incluyen la edad (recién nacidos y prematuros menores de 1 año, ancianos mayores de sesenta años que tienen una depuración reducida), insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad pulmonar obstructiva crónica e infecciones relacionadas, fiebre (una temperatura de 39 ° C o más durante 24 horas o más, o una temperatura más baja pero durante períodos más prolongados),**

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hipotiroidismo, enfermedad hepática (cirrosis , hepatitis aguda), edema pulmonar agudo, sepsis, shock y la administración concomitante de ciertos medicamentos. En presencia de estos factores, se recomienda controlar los niveles sanguíneos de aminofilina.

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

##### **Fertilidad**

No se han realizado estudios de reproducción animal con teofilina.

##### **Embarazo**

Aunque no se han reportado efectos negativos de la aminofilina en el desarrollo del feto, el uso de la aminofilina durante el embarazo debe limitarse a los casos en que el asma representa un grave peligro para la madre. La teofilina atraviesa la placenta.

##### **Lactancia**

La teofilina se excreta en la leche materna y puede inducir irritabilidad u otros signos de irritabilidad en lactantes. La lactancia no es compatible con la administración de aminofilina.

##### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de aminofilina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

#### **Dosificación y Grupo Etario:**

Se considera que las concentraciones plasmáticas terapéuticas de teofilina están en el rango de 5 a 15 mcg / ml y es más probable que los niveles superiores a 20 mcg / ml estén asociados con efectos tóxicos. Existe una marcada variación entre pacientes en la dosis requerida para alcanzar los niveles plasmáticos de teofilina en el rango terapéutico deseado.

Durante la terapia, los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar signos de toxicidad y, cuando sea posible, los niveles séricos de teofilina deben ser monitoreados.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Este medicamento no se recomienda para niños menores de 6 meses debido a la marcada variación en el metabolismo de la teofilina en este grupo etario.**

**Pacientes que no reciben productos de teofilina:**

**(a) Se puede administrar una dosis de carga de 6 mg / kg de peso corporal de aminofilina mediante una solución de infusión lenta obtenida mediante dilución de 480 mg de aminofilina (equivalente a 2 ampollas de 240 mg / 10 ml) en 50 ml de una solución compatible para perfusión (por ejemplo, dextrosa al 5% o de cloruro de sodio al 0,9%). La velocidad de perfusión de la solución no debe exceder los 3,6 ml / min (igual a 25 mg de aminofilina / minuto).**

**(b) A esta infusión puede seguir otra infusión de mantenimiento obtenida diluyendo 240 mg de aminofilina (igual a 1 ampolla de 240 mg / 10 ml) en 500 ml de una solución para perfusión. La velocidad de infusión para la solución de mantenimiento debe ser:**

- 1,9 ml / kg / hora (igual a 0,9 mg de aminofilina / kg / hora) en niños de 6 meses a 9 años y adultos fumadores menores de 50 años;**
- 0,9 ml / kg / hora (igual a 0,45 mg / kg / hora) en adultos no fumadores menores de 50 años;**
- 0,5 ml / kg / hora (igual a 0,25 mg / kg / hora) en adultos con insuficiencia cardíaca o insuficiencia hepática.**

**Pacientes que ya reciben productos de teofilina:**

**La dosis de carga debe ajustarse sobre la base de que cada 0.5 mg / kg de teofilina administrada como una dosis de carga dará como resultado un aumento de 1 mcg / ml en la concentración sérica de teofilina. Lo ideal es que la dosis de carga se aplase hasta que se puedan determinar los niveles séricos de teofilina. Si esto no es posible y si la situación clínica requiere que se administre el medicamento, puede considerarse una dosis de 3.1 mg / kg de aminofilina (equivalente a 2,5 mg / kg de teofilina anhidra).**

**Posteriormente, las recomendaciones de dosis de mantenimiento son las mismas que las descritas anteriormente.**

**En cualquier caso, la administración intravenosa del producto debe llevarse a cabo con el paciente en posición supina, a una velocidad lenta controlada (15-20 minutos).**

**No se debe utilizar la solución en presencia de cristalización.**

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Vía de Administración: Intravenosa.**

**Interacciones:**

**Fármacos que pueden disminuir la concentración sanguínea de aminofilina y, en consecuencia, reducir su eficacia:**

**Adenosina, barbitúricos, cannabis, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, humo de cigarrillo, furosemida, pancuronio, primidona, rifampicina, ritonavir, sulfipirazona, terbutalina.**

**Fármacos que pueden aumentar la concentración sanguínea de aminofilina y, en consecuencia, aumentar su toxicidad:**

**Albendazol, alopurinol, amiodarona, anagrelide, bupropión, cimetidina, clindamicina, anticonceptivos orales, diltiazem, disulfiram, fluconazol, fluoroquinolonas (ciprofloxacina, norfloxacina), fluvoxamina, Hierba de San Juan, imipenem, interferones (alfa-2a, alfa-2b), isoniazida, josamicina, lincomicina, macrólidos (claritromicina, eritromicina), metotrexato, mexiletina, propafenona, propranolol, telitromicina, terapia anticoagulante oral, ticlopidina, troleandomicina, vacuna antigripal, verapamilo.**

**La aminofilina aumenta la excreción de carbonato de litio y reduce su concentración sanguínea; puede modificar la sensibilidad y toxicidad de los derivados de la digital y las aminas simpaticomiméticas. Aumenta los niveles sanguíneos de ropivacaína y tacrolimus.**

**La administración simultánea de aminofilina y los siguientes fármacos aumenta la toxicidad: halotano (aumento de la toxicidad cardíaca), epinefrina (aumento de la toxicidad en el sistema nervioso central y el tracto gastrointestinal), ketamina (aumenta el riesgo de convulsión).**

**La aminofilina disminuye el efecto de las benzodiazepinas.**

**Los efectos hipocalémicos de los agonistas beta2 adrenérgicos pueden potenciarse con el uso concomitante de aminofilina. Existe un riesgo aumentado de hipocalcemia cuando los derivados de teofilina son administrados con corticosteroides o diuréticos.**

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Reacciones adversas

La aminofilina puede causar irritación gastrointestinal, estimulación del sistema nervioso central y efectos en el sistema cardiovascular. Hipotensión, arritmias y convulsiones pueden seguir a la inyección intravenosa, especialmente si la inyección es demasiado rápida, y se han reportado muertes súbitas. Puede producirse toxicidad grave sin síntomas más leves previos.

Hay datos insuficientes para determinar la frecuencia de cada efecto adverso:

**Trastornos del sistema inmunológico:**  
Reacciones de hipersensibilidad.

**Trastornos del metabolismo y de la nutrición:**  
Trastornos metabólicos como la hipopotasemia, puede producirse hipofosfatemia e hiponatremia. Aumento de glicemia. Aumento de niveles de ácido úrico. Desórdenes de lípidos. Aumento de la excreción urinaria de cortisol libre. Hipoproteinemia.

**Trastornos psiquiátricos**  
Ansiedad, insomnio. Las dosis más altas pueden llevar al comportamiento maniaco y al delirio.

**Trastornos del sistema nervioso:**  
Dolor de cabeza, confusión, inquietud, hiperventilación, vértigo / mareos, temblor. Las dosis más altas pueden conducir a convulsiones.

**Trastornos oculares:**  
Alteraciones visuales.

**Trastornos cardíacos:**  
Palpitaciones, taquicardia, arritmias cardíacas, hipotensión, paro cardíaco.

**Trastornos gastrointestinales:**  
Náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, reflujo gastroesofágico, hemorragia gastrointestinal.

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:**

Acta No. 04 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

**Erupción, erupción maculo-papular, eritema, prurito, urticaria, dermatitis exfoliativa, Síndrome de Stevens Johnson.**

**Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio:**

**Las inyecciones intramusculares son dolorosas. Las dosis más altas pueden resultar en hipertermia y sed extrema.**

**Condición de Venta: Con fórmula facultativa.**

### **3.1.13.3. ION-K SOLUCIÓN ORAL 31.2% ION-K SOLUCIÓN ORAL**

Radicado : 20181198438

Fecha : 27/09/2018

Interesado : Grupo de Registros Sanitarios

**CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Gluconato de potasio (Glucona delta lactona + Hidróxido de potasio) en la siguiente concentración y forma farmacéutica:**

**Concentración:**

**Cada 100 mL de solución contienen 31,2 g de Gluconato de potasio (Glucona delta lactona + Hidróxido de potasio)**

**Forma farmacéutica:**

**Solución oral**

**Indicaciones:**

**Deficiencia de potasio. Tratamiento y profilaxis de la hipopotasemia.**

**Contraindicaciones:**

**Hipersensibilidad al gluconato de potasio o a alguno de los componentes, hiperpotasemia, deshidratación aguda, diarrea prolongada o severa, acidosis metabólica, oliguria o anuria, úlcera péptica o hemorragia digestiva, parálisis periódica familiar, problemas médicos relacionados con traumatismo, miotonía congénica, insuficiencia renal grave, azotemia y otras alteraciones renales.**

**Advertencias y precauciones especiales de empleo:**

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En caso de que el paciente esté en tratamiento con diuréticos ahorradores de potasio (amilorida, triamtereno, espironolactona) o con digitálicos, puede producirse una hiperpotasemia o aumentarse la toxicidad de la digoxina, respectivamente.

Antes de iniciar el tratamiento, debe monitorizarse la funcionalidad renal, con el fin de descartar la presencia de insuficiencia renal. En caso de una insuficiencia renal de leve a moderada (ClCr de 30-90 ml/min) se deben monitorizar los niveles de potasio en plasma y ajustar las dosis si fuera necesario.

A lo largo del tratamiento se deberán realizar revisiones periódicas del electrocardiograma. Si aparecen aumentos de la onda T, depresiones del segmento ST, desaparición de la onda P, prolongación del intervalo QT o cualquier otra anomalía del electrocardiograma, se deberá suspender la administración de potasio.

Se debe tener especial cuidado al administrar formas orales en pacientes con historial de úlcera péptica, ya que el potasio puede resultar muy irritante de la mucosa gastrointestinal.

El potasio debe administrarse con precaución en pacientes con cardiopatías, ya que puede dar lugar a arritmias cardiacas, y se deben monitorizar durante el tratamiento los niveles de potasio en plasma.

Deberá tenerse en cuenta que en pacientes de edad avanzada es más frecuente la aparición de insuficiencia renal y que suelen tener niveles de potasio más altos. Por lo tanto, el uso del potasio debe controlarse especialmente en esta población, monitorizando las concentraciones plasmáticas del mismo.

## Embarazo y lactancia

### Embarazo:

El potasio es un componente normal de la dieta, por lo que no se espera que pueda dar lugar a reacciones adversas en la madre o el feto siempre y cuando no se supere la ingesta diaria máxima recomendada.

Sin embargo, la administración de grandes dosis de potasio en la madre puede perjudicar la función cardiaca materna y/o fetal. Por lo tanto, se recomienda monitorizar la caemia en mujeres embarazadas que reciban dosis de potasio

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



elevadas. No se recomienda la administración del potasio a altas dosis durante el embarazo a no ser que sea estrictamente necesario.

**Lactancia:**

Debido a las reacciones adversas potenciales de los suplementos orales de potasio sobre los lactantes, se debe valorar si se continúa con la lactancia o con el medicamento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

**Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas**

La influencia sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

**Dosificación y Grupo Etario:** La información disponible para el principio activo en agencias de referencia es limitada, se incluye esta posología.

La posología depende de las necesidades individuales del paciente, no obstante, la dosis habitual para prevenir la hipocalcemia es de 20 mEq de potasio elemental (4,8 g de gluconato de potasio) diarios, lo que equivale a 15 ml de solución.

**Modo de administración**

Los suplementos orales de potasio deben tomarse con comida o inmediatamente después, solos o disueltos en agua, para minimizar en lo posible las molestias gástricas o su acción laxante.

En caso de olvidar alguna dosis, se debe tomar lo más pronto posible. Sin embargo, no debe consumirse si está cercana la siguiente toma, ni debe duplicarse la dosis en la siguiente administración.

**Vía de administración:**

Vía oral.

**Interacciones:**

- Diuréticos ahorradores de potasio (amilorida, espironolactona, triamtereno), IECAs, AINEs,  $\beta$ -bloqueantes, ciclosporina, heparina. Estos medicamentos pueden favorecer la acumulación de potasio y dar lugar a una hipercalcemia.
- Laxantes estimulantes, corticoides, anfotericina B, aminoglucósidos (gentamicina), penicilinas (penicilina, azlocilina, carbenicilina, mezlocilina,



piperacilina, ticarcilina) o polimixina B: estos medicamentos pueden dar lugar a una mayor eliminación del potasio, pudiendo producir una hipocalcemia.

- **Digitálicos:** en caso de una hipopotasemia, se puede ver aumentada la toxicidad de la digoxina. Por lo tanto, no se recomienda suspender bruscamente el tratamiento en pacientes digitalizados.
- **Sales de calcio:** la utilización concomitante de sales de calcio parenterales puede favorecer la aparición de arritmias cardíacas.
- **Insulina, bicarbonato:** tanto la insulina como el bicarbonato favorecen la incorporación del potasio al interior de las células, por lo que ante un aporte de potasio se puede dar una situación paradójica de hipocalcemia con altas concentraciones de potasio intracelulares.
- **Quinidina:** el uso de suplementos de potasio potencia los efectos antiarrítmicos de la quinidina.
- **Vitamina B12: gluconato de potasio** puede disminuir la absorción de vitamina B12 a través del tracto gastrointestinal, aumentando así las necesidades de vitamina B12.
- Debe evitarse la utilización simultánea de sal que contenga potasio para condimentar los alimentos.
- Los antimuscarínicos retrasan el vaciado gástrico por lo que puede aumentar el riesgo de efectos adversos gastrointestinales.

#### Reacciones adversas:

Las reacciones adversas que se pueden presentar luego del uso de gluconato de potasio son las siguientes:

#### Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

**Hiperpotasemia:** una administración excesiva de este producto puede desarrollar en ocasiones una hiperpotasemia, especialmente en pacientes con insuficiencia renal.

En caso de hiperpotasemia elevada los síntomas pueden ser parestesia de las extremidades, debilidad muscular, parálisis, arritmias cardíacas, bloqueo auriculoventricular, paro cardíaco y confusión mental.

#### Trastornos gastrointestinales:



En algunas ocasiones puede producirse una irritación de la mucosa gastrointestinal, apareciendo náuseas, vómitos, diarrea o cólicos después de la administración. Para minimizar la aparición de estos efectos adversos se recomienda administrar el producto conjuntamente con las comidas o inmediatamente después.

**Condición de Venta:** Con formula facultativa.

Adicionalmente, la concentración de principio activo y forma farmacéutica se encuentran incluidos en Norma Farmacológica 10.3.0.0.N10

### 3.1.13.4. DESONIDA + ÁCIDO SALICÍLICO

**CONCEPTO:** La presente unificación aplica para todos los productos con los principios activos Desonida y Acido Salicílico en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

**Concentración:**

Cada 100 mL de loción contienen 0,10000 g de desonida.

Cada 100 mL de loción contienen 3,00000 g de ácido salicílico.

**Forma farmacéutica:**

Loción

**Indicaciones:**

Terapia corticosteroide del cuero cabelludo o de piel, en dermatitis seborreica o por contacto. (Se deja la indicación solicitada por el interesado)

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a la desonida, ácido salicílico o a cualquier otro componente de la fórmula.

Infecciones cutáneas causadas por hongos, virus o bacterias. Manifestaciones cutáneas relacionadas con tuberculosis.

Lesiones ulceradas, acné, rosácea, dermatitis perioral.

Niños menores de 2 años.

**Advertencias y precauciones especiales de empleo:**

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si se desarrolla irritación o sensibilización con el uso, debe suspenderse su administración e instituirse el tratamiento apropiado. En presencia de una infección debe instituirse el uso de un agente antimicótico o antibacteriano apropiado. Si no ocurre respuesta favorable rápidamente, debe suspenderse la loción hasta que la infección se haya controlado adecuadamente.

El uso prolongado en la cara de los corticosteroides con actividad fuerte o moderada expone a la aparición de dermatitis inducida por el corticosteroide.

Se debe evitar la supresión repentina del tratamiento, cuando esto ocurre se puede desarrollar un efecto de rebote que se manifiesta como una dermatitis con enrojecimiento intenso, picor y quemazón.

La absorción sistémica de corticosteroides tópicos puede producir la supresión reversible del eje hipotalámico-pituitario adrenal (HPA) con el potencial de insuficiencia glucocorticoide después de la retirada del tratamiento. Las manifestaciones de síndrome de Cushing, hiperglucemia y glucosuria también se pueden producir en algunos pacientes por absorción sistémica 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.

Cualquiera de los efectos secundarios que se comunican con la administración de corticosteroides sistémicos, incluso depresión adrenal, también puede ocurrir con la administración tópica de corticosteroides, especialmente en lactantes y niños.

Los pacientes pediátricos pueden ser más susceptibles a la toxicidad sistémica de dosis equivalentes debido a mayor superficie de la piel con relación a la masa corporal. La administración de corticosteroides tópicos a niños debe limitarse a la menor cantidad compatible con un régimen terapéutico eficaz.

El uso crónico con corticosteroides puede interferir con el crecimiento y desarrollo de los niños.

Los trastornos visuales pueden ocurrir durante la terapia sistémica o local con corticosteroides. En caso de visión borrosa o cualquier otro síntoma visual que aparezca durante el tratamiento, se requiere un examen oftalmológico, en particular para cataratas, glaucoma, o coriorretinopatía serosa central, descrita con la administración sistémica o local de corticosteroides.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





**Evitar el contacto con los ojos y las membranas mucosas, si sucede, lavar con abundante agua.**

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

#### **Embarazo:**

**Hay datos limitados sobre el uso en mujeres embarazadas. Por lo tanto, no se recomienda el uso durante el embarazo. Se decidirá usar solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto y no se debe aplicar extensivamente, en grandes cantidades o por períodos prolongados.**

#### **Lactancia:**

**No hay datos suficientes sobre la excreción en la leche materna. Por lo tanto, no debe utilizarse durante la lactancia y se debe evitar la aplicación del producto en los senos.**

#### **Fertilidad:**

**No se han realizado estudios en animales para evaluar el efecto de la desonida en la fertilidad masculina y femenina.**

#### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

**Tiene un efecto nulo o insignificante en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.**

#### **Dosificación y Grupo Etario:**

**Está contraindicado en niños menores de 2 años.**

#### **Adultos y niños mayores de 2 años:**

**Aplicar una a dos veces al día sobre el área afectada, no deberá usarse por más de 4 semanas consecutivas.**

**No hay reporte del tiempo máximo de tratamiento para la asociación Desonida/Acido Salicílico:**

**TGA - Desonida 0.05%: Periods of continuous treatment should not exceed 8 weeks in adults or children.**

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Micromedex - Desonida: Dermatitis atópica (leve a moderada) (espuma o gel) aplique una capa delgada de manera TOTAL a las áreas afectadas dos veces al día; el tratamiento no debe exceder de 4 semanas consecutivas.**

**Vía de administración:**

**Vía tópica**

**Interacciones:**

**El uso concomitante de otros corticosteroides en forma de tabletas, gotas o inyecciones puede intensificar los efectos secundarios.**

**El ácido salicílico tópico puede aumentar la absorción de otros medicamentos de aplicación tópica.**

**Reacciones adversas:**

**El uso prolongado de corticosteroides de potencia media puede inducir atrofia cutánea, telangiectasia (particularmente en la cara), estrías atróficas, púrpura equimótica secundaria a atrofia y fragilidad cutánea. En la cara, los corticosteroides pueden provocar dermatitis perioral o exacerbar la rosácea. Puede observarse una cicatrización tardía de las heridas y úlceras en las piernas.**

**Las reacciones dermatológicas comúnmente asociadas al uso de ácido salicílico, incluyen: sensación de quemazón, eritema, prurito, irritación de la piel y resequedad.**

**Las siguientes reacciones adversas locales se han informado en poca frecuencia con el uso tópico de desonida, pero pueden ocurrir más frecuentemente con el uso de vendajes oclusivos. Estas reacciones se enumeran en un orden de aparición aproximado decreciente: ardor, picazón, irritación, sequedad, foliculitis, hipertrichosis, erupciones acneiformes, hipopigmentación, dermatitis perioral, dermatitis alérgica de contacto, fragilidad de la piel, infección secundaria, atrofia de la piel, estrías y miliaria.**

**Condición de Venta: Con fórmula facultativa.**

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### 3.1.13.5. EDETATO DE SODIO Y CALCIO 20%

**CONCEPTO:** La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo edetato de sodio y calcio en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

**Concentración:**

Cada 100 ml de solución inyectable contiene: 20 mg de edetato de sodio y calcio.

**Forma farmacéutica:**

Solución inyectable.

**Indicaciones:**

El edetato de sodio y calcio está indicado para la reducción de los niveles de plomo en sangre y depósitos, en la intoxicación por plomo (aguda y crónica) y encefalopatía por plomo, en adultos y población pediátrica.

**Contraindicaciones:**

El edetato de sodio y calcio no debe administrarse:

- Durante períodos de anuria.
- Pacientes con enfermedad renal activa.
- Pacientes con hepatitis.

**Advertencias y Precauciones:**

**Advertencias**

El edetato de sodio y calcio es capaz de producir efectos tóxicos que pueden ser fatales. La encefalopatía por plomo es relativamente rara en adultos, pero ocurre con más frecuencia en pacientes pediátricos en los que puede ser incipiente y, por lo tanto, pasar desapercibida. La tasa de mortalidad en pacientes pediátricos ha sido alta. Los pacientes con encefalopatía por plomo y edema cerebral pueden experimentar un aumento letal de la presión intracraneal después de la infusión intravenosa; se prefiere la vía intramuscular para estos pacientes. En los casos en que sea necesaria la vía intravenosa, evite la perfusión rápida. Se debe seguir el horario de dosificación y en ningún momento se debe exceder la dosis diaria recomendada.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Precauciones

### Precauciones generales

El edetato de sodio y calcio puede producir el mismo daño renal que la intoxicación por plomo, como proteinuria y hematuria microscópica. La nefrotoxicidad inducida por el tratamiento es dependiente de la dosis y puede reducirse asegurando una diuresis adecuada antes de iniciar el tratamiento. El flujo urinario debe controlarse durante todo el tratamiento, el cual debe interrumpirse si se desarrolla anuria u oliguria severa. La degeneración hidrópica del túbulo proximal generalmente se recupera al suspender la terapia. El edetato de sodio y calcio debe usarse en dosis reducidas en pacientes con enfermedad renal leve preexistente. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar irregularidades en el ritmo cardíaco y otros cambios en el electrocardiograma durante la administración intravenosa.

### Información para los pacientes

Se debe instruir a los pacientes para que informen inmediatamente a su médico, si la producción de orina se detiene durante un período de 12 horas.

### Pruebas de laboratorio

El uroanálisis y los sedimentos urinarios, la función renal y hepática y los niveles de electrolitos séricos deben revisarse antes de cada ciclo de tratamiento y luego monitorearse diariamente durante el tratamiento en casos severos, y en casos menos graves después del segundo y quinto día de tratamiento. La administración del medicamento debe interrumpirse al primer signo de toxicidad renal. La presencia de células epiteliales renales grandes o un número creciente de glóbulos rojos en el sedimento urinario o una proteinuria mayor requieren la interrupción inmediata de la administración de edetato de sodio y calcio. Los valores de fosfatasa alcalina frecuentemente se disminuyen (posiblemente debido a la disminución de los niveles séricos de zinc), pero vuelven a la normalidad dentro de las 48 horas posteriores a la suspensión del tratamiento. Los niveles elevados de protoporfirina en eritrocitos (> 35 mcg / dl de sangre total) indican la necesidad de realizar una determinación de plomo en sangre venosa. Si la concentración sérica de plomo total es de 25-55 mcg / dl, se puede considerar una prueba de movilización. Una elevación de la coproporfirina urinaria (adultos:> 250 mcg / día; pacientes pediátricos de menos de 40 kg: > 75 mcg / día) y la elevación del ácido delta amino levulínico (ALA) urinario (adultos:> 4 mg / día; pacientes pediátricos:> 3 mg / m<sup>2</sup> / día) se asocia con niveles de plomo en sangre > 40 mcg / dl. La coproporfirina urinaria puede ser falsamente negativa en pacientes terminales y en pacientes pediátricos con

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



insuficiencia de hierro que no están regenerando el grupo hemo. En pacientes pediátricos en crecimiento, las radiografías de huesos largos que muestran líneas de plomo y radiografías abdominales que muestran material radioopaco en abdomen pueden ayudar en la estimación del nivel de exposición al plomo.

#### Uso pediátrico

La ruta intramuscular es preferida por algunos pacientes jóvenes pediátricos. En los casos en que sea necesaria la vía intravenosa, evite la perfusión rápida. El flujo urinario debe controlarse durante el tratamiento, y este debe interrumpirse si se desarrolla anuria u oliguria severa. En ningún momento se debe sobrepasar la dosis diaria recomendada.

#### Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

Se realizó un estudio de reproducción en ratas a dosis hasta 13 veces la dosis humana y no reveló evidencia de alteración de la fertilidad o daño al feto debido al edetato de sodio y calcio. Otro estudio de reproducción realizado en ratas en dosis de hasta alrededor de 25 a 40 veces la dosis humana reveló evidencia de malformaciones fetales debidas al edetato de sodio y calcio, que se evitaron mediante la suplementación simultánea de zinc en la dieta. Sin embargo, no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, este medicamento debe usarse durante el embarazo solo si es claramente necesario.

##### Lactancia

No se sabe si este medicamento se excreta en la leche materna. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche materna, se debe tener precaución cuando se administre edetato de sodio y calcio a una mujer en período de lactancia.

##### Fertilidad:

No se han realizado estudios a largo plazo en animales con edetato de sodio y calcio para evaluar su potencial carcinogénico, su potencial mutagénico o su efecto sobre la fertilidad.

#### Dosificación y Grupo Etario:

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Cuando se ha identificado una fuente para la intoxicación por plomo, el paciente debe retirarse de la fuente, si es posible.**

**En adultos con manifestaciones sugestivas de encefalopatía o plumbemia mayor de 100 µg/dl, se debe hospitalizar y la recomendación es utilizar dos medicamentos: BAL se administra vía intramuscular 50-75 mg/m<sup>2</sup> cada 4 horas por tres a cinco días; cuatro horas luego de la primera dosis de BAL, se inicia edetato de sodio y calcio a dosis de 1500 mg/m<sup>2</sup>/día, intravenosa en infusión continua, durante cinco días.**

**En adultos con encefalopatía por plomo se recomienda usar BAL Intramuscular 75 mg/m<sup>2</sup> cada 4 horas por 3 a 5 días y cuatro horas más tarde de la primera dosis de éste, se inicia el edetato de sodio y calcio a dosis de 1000-1500 mg/m<sup>2</sup>/día intravenosa en infusión continua, por cinco días.**

**En niños asintomáticos con plumbemias entre 45-69 µg/dl, inicio pronto de terapia quelante (menos de 48 horas), como segunda línea edetato de sodio y calcio 1000 mg/m<sup>2</sup>/día IV durante cinco días, además de dieta y evaluación de condiciones ambientales.**

**En niños sintomáticos sin encefalopatía con plumbemia mayor de 70 µg/dl se debe hospitalizar e iniciar tratamiento quelante. Se recomienda uso de BAL vía intramuscular 50-75 mg/m<sup>2</sup> cada 4 horas por tres a cinco días y cuatro horas más tarde se administra edetato de sodio y calcio a dosis de 1000 a 1500 mg/m<sup>2</sup>/día. Realizar investigación de campo y acondicionamiento dietario.**

**En niños con encefalopatía por plomo se debe utilizar BAL vía IM a dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> cada 4 horas por 5 días) y cuatro horas más tarde de la primera dosis de dimercaprol se inicia el edetato de sodio y calcio a 1500 mg/m<sup>2</sup>/día. Acondicionamiento dietario.**

**Se recomienda realizar evaluación neurocomportamental en alteraciones cognitivas o plumbemia > de 70 µg/dl.**

**Para los adultos con nefropatía por plomo, se ha sugerido el siguiente régimen de dosificación: 500 mg / m<sup>2</sup> cada 24 horas durante 5 días para pacientes con niveles de creatinina sérica de 2-3 mg / dl, cada 48 horas para 3 dosis para pacientes con niveles de creatinina de 3-4 mg / dl, y una vez a la semana para**

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





**pacientes con niveles de creatinina superiores a 4 mg / dl. Estos regímenes pueden repetirse a intervalos de un mes.**

**Luego, la terapia se interrumpe durante 2 a 4 días para permitir la redistribución del plomo y para evitar el agotamiento severo de zinc y otros metales esenciales. Se pueden requerir cursos repetidos de tratamiento quelante hasta llegar a concentraciones de no toxicidad.**

**El edetato de sodio y calcio es igual de efectivo si se administra por vía intravenosa o intramuscular. La ruta intramuscular se utiliza para todos los pacientes con encefalopatía manifiesta de plomo, y esta es la preferida por algunos pacientes jóvenes pediátricos.**

**Las personas con enfermedades agudas pueden deshidratarse por el vómito. Dado que el edetato de sodio y calcio se excreta casi exclusivamente en la orina, es muy importante garantizar el flujo urinario con la administración de líquidos por vía intravenosa antes de administrar la primera dosis del agente quelante; sin embargo, debe evitarse el exceso de líquido en pacientes con encefalopatía. Una vez que se establece el flujo urinario, el líquido intravenoso adicional se restringe a los requerimientos de agua y electrolitos basales. La administración de edetato de sodio y calcio debe interrumpirse siempre que haya una suspensión del flujo urinario para evitar niveles excesivamente altos del fármaco en el tejido. El edetato de sodio y calcio debe usarse en dosis reducidas en pacientes con enfermedad renal leve preexistente.**

#### **Administración intravenosa**

**Adicionar la dosis diaria total de edetato de sodio y calcio a 250-500 ml de dextrosa al 5% o inyección de cloruro de sodio al 0.9%. La dosis diaria total debe administrarse durante un período de 8 a 12 horas. La inyección de edetato de sodio y calcio es incompatible con dextrosa al 10%, azúcar invertido al 10% en cloruro de sodio al 0,9%, lactato de Ringer, Ringer, o inyección de un sexto molar de lactato de sodio, y con la anfotericina B inyectable y el hidrocloreto de hidralazina.**

#### **Administración intramuscular**

**La dosis diaria total se debe dividir en dosis iguales con un intervalo de 8 a 12 horas. Se debe agregar lidocaína o procaína a la inyección de edetato de sodio y calcio para minimizar el dolor en el lugar de la inyección. La concentración final de lidocaína o procaína de 5 mg / ml (0,5%) se puede obtener de la siguiente**

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



manera: 0,25 ml de solución de lidocaína al 10% por 5 ml de edetato de sodio y calcio concentrado; 1 ml de solución de lidocaína o procaína al 1% por ml de edetato de sodio y calcio. Cuando se usa solo, independientemente del método de administración, el edetato de sodio y calcio no debe administrarse en dosis mayores a las recomendadas.

#### **Prueba diagnóstica:**

Se han descrito varios métodos para las pruebas de movilización de plomo utilizando edetato de sodio y calcio para evaluar las reservas corporales. Estos procedimientos tienen ventajas y desventajas que deben revisarse. Las pruebas de movilización de edetato de sodio y calcio no deben realizarse en pacientes sintomáticos ni en pacientes con niveles de plomo en sangre superiores a 55 mcg / dl para los que está indicada la terapia adecuada.

Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan.

#### **Vía de Administración:**

**Intramuscular.  
Intravenosa.**

#### **Interacciones:**

**No se conocen interferencias medicamentosas con las pruebas de laboratorio clínico estándar.**

**Los esteroides aumentan la toxicidad renal del edetato de sodio y calcio en animales.**

**El edetato de sodio y calcio interfiere con la acción de las preparaciones de insulina con zinc al quelar el zinc.**

#### **Reacciones adversas**

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los siguientes efectos adversos se han asociado con el uso de edetato de sodio y calcio:

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** dolor en el sitio de la inyección intramuscular, fiebre, escalofrío, malestar, fatiga, mialgia, artralgia.

**Trastornos cardiovasculares:** hipotensión, irregularidades del ritmo cardíaco.

**Trastornos renales:** necrosis aguda de los túbulos proximales (que puede resultar en nefrosis fatal), cambios infrecuentes en los túbulos distales y glomérulos.

**Trastornos urinarios:** glucosuria, proteinuria, hematuria microscópica y células epiteliales grandes en sedimento urinario.

**Trastornos del sistema nervioso:** temblor, dolor de cabeza, rigidez, hormigueo.

**Trastornos gastrointestinales:** queilosis, náuseas, vómitos, anorexia, sed excesiva.

**Trastornos hepatobiliares:** los aumentos leves en ALT y AST son comunes, y vuelven a la normalidad dentro de las 48 horas posteriores a la interrupción de la terapia.

**Trastornos del sistema inmunológico:** reacciones similares a la histamina (estornudos, congestión nasal, lagrimeo), erupción cutánea.

**Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:** depresión transitoria de la médula ósea, anemia.

**Trastornos Metabólico:** deficiencia de zinc, hipercalcemia.

**Condición de Venta:** Con fórmula facultativa.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### 3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

#### 3.3.1 NESINA PIO ®12.5MG/30MG NESINA® MET 12.5 MG / 1000 MG NESINA PIO ®12.5MG /15MG

Expediente : 20072978 / 20069284 / 20072980  
Radicado : 2016140346 / 2016140340 / 2016140351  
Fecha : 16/10/2016  
Fecha C.R : 04/01/2019  
Interesado : Takeda SAS

Principio Activo : Alogliptina

Forma Farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones : Como tratamiento complementario para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II cuando la dieta y ejercicio no suministran un control glucémico adecuado y el paciente se encuentra controlado con los dos principios activos a concentraciones determinadas que correspondan con la asociación.

Como parte de la terapia triple con sulfonilureas o tiazolidinas

Contraindicaciones:

El inicio de Nesina Pio en pacientes con insuficiencia cardiaca de clase III ó IV establecida de acuerdo a la asociación cardiaca de Nueva York (NYHA) está contraindicado debido al componente de pioglitazona. Nesina Pio está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a este producto o a cualquiera de sus componentes.

Precauciones y advertencias:

Nesina Pio no debe ser utilizada en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (diabetes tipo 1) o para el tratamiento de cetoacidosis diabética. Pioglitazona, al igual que otras tiazolidinedionas, puede provocar retención de líquidos que puede conducir o exacerbar la insuficiencia cardiaca. Los pacientes deben ser monitoreados en busca

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, Nesina Pio, que contiene pioglitazona, debe suspenderse si ocurre deterioro del funcionamiento cardíaco.

Se deben monitorizar enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento. El tratamiento no debe iniciarse si el paciente muestra evidencia clínica de enfermedad hepática o niveles de transaminasas elevados.

Los pacientes con síndrome de ovario poliquístico y en mujeres anovulatorias premenopausicas podrían comenzar a ovular de nuevo después del tratamiento con pioglitazona, como resultado de un incremento en la acción de la insulina. Se les debe avisar a los pacientes el riesgo de embarazo. Si el paciente desea embarazarse o se embaraza, Nesina Pio, que contiene pioglitazona, deberá suspenderse.

Nesina Pio no es recomendada para pacientes con insuficiencia renal moderada o severa.

Riesgo de pancreatitis, cáncer de vejiga, alteraciones hepáticas, fracturas, hipoglicemia y edema macular.

Solicitud: La dirección de la Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar los argumentos y la documentación de la respuesta al llamado a revisión de oficio, en donde el interesado indica que la compañía que representa no considera pertinente la inclusión de dicha información, como parte de las advertencias del producto teniendo en cuenta lo expuesto, junto con la evidencia clínica disponible que no sugiere que alogliptina incremente el riesgo de falla cardíaca en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta No. 18 de 2016 SEMPB, numeral 3.6.2., por cuanto aún no se ha descartado que el riesgo de desarrollar o empeorar la falla cardíaca, evidenciado con la saxagliptina, sea un efecto de clase y por tanto la Sala considera que esta información sea incluida en los productos que contengan gliptinas.

### 3.3.2. OMEGA

Radicado : 20181229802

Fecha : 08/11/2018

Interesado : Procaps S.A

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de Enero de 2019 al interesado Procaps S.A con el fin de escuchar los argumentos en razón de los productos con Omega (Acta No. 26 de 2018 SEM, numeral 3.1.4.1., Acta No. 20 de 2018 SEM, numeral 3.1.4.1., Acta No. 03 SEM de 2017 Segunda Parte, numeral 3.3.5., Acta No. 02 de 2015 SEMPB, numeral 3.8.1).

### 3.3.3 JARDIANCE DUO® 5 MG/1000 MG

Expediente : 20101181

Radicado : 2017073499 / 2017073499

Fecha : 06/10/2016

Interesado : Boehringer Ingelheim Pharma GMBH & Co. Kg

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 5mg de Empagliflozina

Forma farmacéutica: Tableta con recubrimiento entérico

Indicaciones: Jardiance Duo® está indicado como tratamiento complementario a un régimen de dieta y ejercicio físico para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2:

En los que no se logra un control adecuado con metformina

En los que no se logra un control adecuado con metformina en combinación con otros hipoglucemiantes, incluida la insulina

Que ya están recibiendo tratamiento con empagliflozina y metformina coadministradas como comprimidos con cada fármaco por separado

Para reducir el riesgo de muerte cardiovascular en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida acompañado de otras medidas que reduzcan el riesgo cardiovascular.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





**Contraindicaciones:**

- Hipersensibilidad a los principios activos empagliflozina y/o metformina, o a cualquiera de los excipientes.
- Cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética)
- Precoma diabético
- Insuficiencia renal o disfunción renal (depuración de creatinina < 60 ml/min)
- Cuadros agudos con el potencial de alterar la función renal, como: deshidratación, infección grave, shock, administración intravascular de medios de contraste yodados.
- Afección que pueda provocar hipoxia tisular (especialmente afección aguda o empeoramiento de afección crónica), como: insuficiencia cardíaca descompensada, insuficiencia respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock
- Insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo.
- En el caso de trastornos hereditarios raros que puedan ser incompatibles con alguno de los excipientes del producto, el uso de este producto está contraindicado
- Menores de 18 años

**Solicitud:** el Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar acerca argumentos y la documentación de la respuesta al llamado a revisión de oficio, en donde el interesado solicita que se excluya de la revisión de oficio al producto por cuanto adjunta un informe actualizado de seguridad enfatizando en el riesgo de amputación y su efecto en la relación beneficio/riesgo del producto.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos considera que aún no se ha descartado que el riesgo de amputación, sea un efecto de clase y por tanto la sala considera que se debe incluir en advertencias y precauciones “Se ha observado un aumento de casos de amputación de miembros inferiores (principalmente del dedo del pie) con otro inhibidor SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase.”.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### 3.3.4 COMPLEBREZ 6MCG/200 MCG INHALACION PRESURIZADA

Expediente : 20101936  
Radicado : 2017079096-I21357541  
Fecha : 06/10/2016  
Interesado : Glenmark Pharmaceuticals Colombia S.A.S.

Principio activo: Cada dosis contiene 0.006mg de Formoterol fumarato dihidrato equivalente a formoterol anhidro

Forma farmacéutica: Aerosol

Indicaciones : Asma: Indicado para el tratamiento regular del asma, cuando es conveniente utilizar una combinación (un corticosteroide y un agonista B de acción prolongada inhalados) en: pacientes que no han logrado un control adecuado con corticosteroides inhalados y agonistas B2 de acción corta inhalados "según las necesidades" o pacientes que han logrado un control adecuado con corticosteroides y agonistas B2 de acción prolongada inhalados.

- Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC): Tratamiento Sintomático de pacientes con EPOC Severa (Vef1 < 50% del valor normal previsto) y antecedentes de exacerbaciones repetidas, que presentan síntomas significativos pese a un tratamiento regular con broncodilatadores de acción prolongada.

Contraindicaciones: hipersensibilidad a la budesonida, al formoterol o a la lactosa inhalada. Se recomienda reducir la dosis paulatinamente al suspender el tratamiento. El tratamiento no debe comenzarse durante una exacerbación.

Precauciones y advertencias: administrar con precaución a los pacientes con tirotoxicosis, feocromocitoma, diabetes mellitus, hipopotasemia no tratada y cardiomiopatía obstructiva hipertrófica, estenosis aortica subvalvular idiopática, hipertensión severa, aneurisma y otros trastornos cardiovasculares tales como: cardiopatía isquémica, arritmias o insuficiencia cardíaca severa. Debe tenerse precaución al tratarse pacientes con una prolongación del intervalo qtc. El tratamiento concomitante con derivados xantínicos, esteroides y diuréticos puede potenciar el efecto hipopotasémico por lo que deben vigilarse las concentraciones séricas de potasio durante el tratamiento del asma severa aguda. Debe evitarse el tratamiento concomitante con el ketoconazol u otros potentes inhibidores de la enzima cyp3a.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora Concepto de los argumentos y la documentación de la respuesta al llamado a revisión de oficio, en donde el interesado clarifica que el producto no le aplica dicho concepto debido a lo siguiente:

1. COMPLEBREZ es la combinación de un LABA (Long Active Beta-adrenoceptor agonist) o Beta 2 agonista de larga acción Formoterol y un CSI (Corticoesteroide) Budesonida. Por lo tanto no es una monoterapia, es decir no representa el riesgo de muerte mencionado.
2. Adicionalmente, las guías del manejo de asma GINA 2018 lo recomiendan así:

Formoterol + Budesonida es la opción preferida como el tratamiento controlador del asma

Formoterol + Budesonida puede ser usado como terapia de rescate debido a su rápido inicio de acción.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación y los argumentos presentados por el interesado y el estado actual del arte, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado presentó respuesta al llamado a revisión de oficio del Acta No. 02 de 2017 SEMPB, numeral 3.6.4., y lo da por terminado para el producto de la referencia.

### 3.3.5. CITRATO DE SODIO

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 37 de 2018 SEM, numeral 3.1.13.4., en el sentido de indicar la Norma Farmacológica es 8.1.11.0.N10.

### 3.3.6. 20181262286

Fecha : 20/12/2018

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar si un gel para cuidado oral, con las siguientes indicaciones de

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



uso e ingredientes, es considerado como un medicamento, de acuerdo al Artículo No. 2 del decreto 677 de 1995:

Indicaciones de uso: Es un gel para el cuidado bucal que apoya el cuidado dental y el tratamiento terapéutico de la gingivitis, la mucositis y la estomatitis de la dentadura, el tratamiento terapéutico de periodontitis y periimplantis, para la prevención de caries, para reducir la actividad bacteriana y la humanidad de las membranas mucosas.

Composición cualitativa y cuantitativa:

Ingredientes	Función	Porcentaje del peso total
Agua	Solvente	81,280
Glicerina	Humectante	10,000
Xilitol	Humectante	5,000
Hidroxietilcelulosa	Regulador de viscosidad	1,500
Pantenol	Acondicionador	1,500
Laureth-23	Emulsionante	0,2
Digluconato de Clorhexidina	Conservante	0,2
Fluoruro de sodio (900ppm de fluoruro)	Reduce componentes remineralización placa de	0,2
Aroma (Aceite natural de yerbabuena)	Saborizante	0,1
Sucralosa	Endulzante	0,02

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que dado que reivindica indicaciones terapéuticas el interesado debe allegar información clínica que las soporte, mediante el trámite correspondiente.

### 3.3.7 META-IODOBENZYL GUANIDINA SOLUCIÓN INYECTABLE

Radicado : 20183008950  
 Fecha : 21/09/2018  
 Interesado : Selig Colombia S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora excluir el medicamento Meta-Iodobenzyl Guanidina Solución Inyectable de la

Acta No. 04 de 2019 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



lista de llamados a revisión de oficio mediante Resolución No. 2018028622. Dicho llamado a revisión de oficio fue realizado de acuerdo con el concepto emitido en el Acta No. 02 de 2017, segunda parte numeral 3.2.10 de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora.

**CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido mediante Acta No. 02 de 2017 Segunda Parte, numeral 3.2.10.**

**3.3.8. THERACAPSODIUM IODIDE  
SODIUM IODIDE**

Radicado : 20183008949 / 20181180440 / 20181180445  
Fecha : 21/09/2018  
Interesado : Selig de Colombia S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora excluir los medicamentos Theracapsodium iodide (131I) y Sodium iodide (131-Solution 1) BP de la lista de llamados a revisión de oficio mediante Resolución No. 2018029389 y Resolución No. 2018028621 respectivamente. Dicho llamado a revisión de oficio fue realizado de acuerdo con el concepto emitido en el Acta No. 02 de 2017, segunda parte numeral 3.2.10 de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora.

**CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido mediante Acta No. 02 de 2017 Segunda Parte, numeral 3.2.10.**

**3.3.9. QUETIAPINA 100 Y 200MG**

Radicado : 20181223871  
Fecha : 30/10/2018  
Interesado : Colmed Ltda

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar si la indicación conceptuada mediante Acta No. 06 de 2015, numeral 3.3.3, donde se aprueba unificación farmacológica para los productos con principio

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



activo Quetiapina 25mg tabletas recubiertas, aplica para las concentraciones de 100 y 200mg de Quetiapina.

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

### 3.3.10. DIOSMINA 500 mg

Expediente : 19962154  
Radicado : 2016022023  
Fecha : 23/02/2016  
Interesado : Tecnoquimicas S.A.

#### Composición:

Cada tableta contiene 450mg de mg de Diosmina Micronizada y Purificada + 50mg de Flavonoides Expresados como Hesperidina Micronizada y Purificada

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: terapia sintomática de la insuficiencia venosa crónica: sensación de pesantez en las piernas, prurito en las zonas maleolares, dolor al lado medio centro de las piernas (trayecto de la safena interna).

Contraindicaciones: hipersensibilidad a las sustancias activas o alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias: la administración de este producto no imposibilita el tratamiento específico de otras enfermedades anales. Si los síntomas no disminuyen rápidamente, debe practicarse un examen proctológico y el tratamiento debe ser revisado.

#### Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

No se han realizado estudios de interacciones. No obstante, no se ha notificado ningún caso de interacción con otros fármacos desde la comercialización del producto. Fertilidad, embarazo y lactancia: embarazo: los varios estudios experimentales en animales no han mostrado efectos teratógenos. Además, en la especie humana, no se ha descrito ningún efecto nocivo, hasta el momento.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





Lactancia: debido a la ausencia de datos sobre el paso a la leche materna, se desaconseja la lactancia durante la duración del tratamiento. A falta de datos sobre el paso a la leche materna, se desaconseja el tratamiento durante la lactancia. Fertilidad: los estudios de toxicidad reproductiva no mostraron ningún efecto sobre la fertilidad en ratas macho y hembra efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria: no se han realizado estudios específicos sobre los efectos de la fracción flavonoide sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, en una influencia insignificante sobre estas capacidades. Reacciones adversas: las siguientes reacciones adversas han sido notificadas y se clasifican utilizando la siguiente frecuencia. Muy frecuentes (1/10); frecuentes (1/100, <1/10); poco frecuentes (1/1000, <1/100); raras (1/10000, <1/1000); muy raras (<1/10000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Trastornos del sistema nervioso: raras: mareos, dolor de cabeza, malestar. Trastornos gastrointestinales: frecuentes: diarrea, dispepsia, náuseas, vómitos. Poco frecuentes: colitis. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: raras: erupción cutánea, prurito, urticaria frecuencia no conocida: edema aislado de la cara, labios y párpados. Excepcionalmente, edema de quincke. Sobredosis: no se han descrito casos de sobredosis con el producto y suplementos dietarios.

Solicitud: El Grupo de Registros sanitarios de síntesis química solicita a lo Comisión revisora en Sala Especializada de Medicamentos, incluir en normas farmacológicas y aprobar la información farmacológica sobre Indicaciones, Contraindicaciones, precauciones y Advertencias para el producto de la referencia teniendo en cuenta lo siguiente:

Indicaciones: terapia sintomática de la insuficiencia venosa crónica: sensación de pesantez en las piernas, prurito en las zonas maleolares, dolor al lado medio centro de las piernas (trayecto de la safena interna).

Contraindicaciones: hipersensibilidad a las sustancias activas o alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias: advertencias y precauciones especiales de empleo: la administración de este producto no imposibilita el tratamiento específico de otras enfermedades anales. Si los síntomas no disminuyen rápidamente, debe practicarse un examen proctológico y el tratamiento debe ser revisado. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción: no se han realizado estudios de interacciones. No obstante, no se ha notificado ningún caso de interacción con otros fármacos desde la comercialización del producto. Fertilidad, embarazo y lactancia:

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



embarazo: los varios estudios experimentales en animales no han mostrado efectos teratógenos, además, en la especie humana, no se ha descrito ningún efecto nocivo, hasta el momento. Lactancia: debido a la ausencia de datos sobre el paso a la leche materna, se desaconseja la lactancia durante la duración del tratamiento. a falta de datos sobre el paso a la leche materna, se desaconseja el tratamiento durante la lactancia. Fertilidad: los estudios de toxicidad reproductiva no mostraron ningún efecto sobre la fertilidad en ratas macho y hembra.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria: no se han realizado estudios específicos sobre los efectos de la fracción flavonoide sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, sin embargo, en base al perfil de seguridad global de la fracción flavonoide, daflon no tiene o tiene una influencia insignificante sobre estas capacidades. Reacciones adversas: las siguientes reacciones adversas han sido notificadas y se clasifican utilizando la siguiente frecuencia. Muy frecuentes (1/10); frecuentes (1/100, <1/100); poco frecuentes (1/1000, <1/100); raras (> o igual 1/10000: muy raras (<1/10000), frecuentes no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema nervioso: raras: mareos, dolor de cabeza, malestar. Trastornos gastrointestinales: frecuentes: diarrea, dispepsia, náuseas, vómitos. Poco frecuentes: colitis. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: raras: erupción cutánea, prurito, urticaria frecuencia no conocida: edema aislado de la cara, labios y párpados. Excepcionalmente, edema de quincke. Sobredosis: no se han descrito casos de sobredosis con el producto.

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

### 3.4 ACLARACIONES

#### 3.4.1. ATORVASTATINA

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, aclara el concepto emitido en el Acta No. 23 de 2018 SEM, numeral 3.1.13.8., en el sentido de indicar que la unificación para el principio activo Atorvastatina en las concentraciones emitida en dicha Acta, se hace extensiva para la forma farmacéutica Tabletas

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### 3.4.2 DRYTEC®

Expediente : 229700  
Radicado : 20181239781/ 20181243482  
Fecha : 27/11/2018  
Interesado : Selig de Colombia S.A.  
Fabricante : Ge Healthcare Limited

Composición: Radionúclido hijo: (tecnecio -99 m producido por desintegración radioactiva de radionuclido madre de fision volumen resultante variable (5ml, 10 ml, 20ml). Radionúclido madre: molibdeno -99 como molibdato de sodio (99-mo) absorbido en alumina con una actividad entre 25 a 100 gbq.

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

El eluido proveniente del generador (solucion inyectable de pertecnetato (99m tc) de sodio (fision), puede utilizarse ya sea como reactivo para el radiomarcage de varios compuestos de trasporte suministrados como equipos reactivos o bien administrarse directamente in vivo.

Cuando se administra por la via intravenosa, la solucion esteril de pertecnetato (oom tc) de sodio se utiliza como ayuda de diagnostico en los siguientes procedmientos:

A) gammagrafia de la tiroidea: captacion directa de imagenes y medicion de la absorcion tiroidea para obtener informacion sobre el tamaño, la posicion, la nodularidad y la funcion de la glandula en la enfermedad tiroidea.

B) gammagrafia de las glandulas salivales: evaluacion de la funcion de las glandulas salivales y del estado del conducto,

C) localizacion de la mucosa gastrica ectopica: diverticulo de meckel

D) gammagrafia del cerebro: para identificar fisuras por hemorragia o un edema, cuando no se dispone de otro metodo.

Cuando se utiliza junto con un tratamiento previo con un agente reductor que permita aumentar el radiomarcage de los globulos rojos con tecnecio-00m

E) gammagrafia cardiaca y vascular.

- angiocardiogammagrafia para:

Evaluaciond e la fraccion de eyeccion ventricular

Evaluacion del movimiento global y regional de la pared cardiaca.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Captación de imágenes de fase del miocardio.

Captación de imágenes de perfusión de órganos o anomalías vasculares.

F) diagnóstico y localización de sangrado gastrointestinal oculto. Después de una instalación de pertecnato de sodio estéril ( $^{99m}\text{Tc}$ ) en el ojo.

G) gammagrafía del conducto lacrimal: evaluación del paso del conducto lacrimal.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la Norma Farmacológica para el producto Drytec® en lo relacionado con el rango de actividad de los Generadores de Tecnecio ( $^{99}\text{Mo}$  /  $^{99m}\text{Tc}$ ) con respecto a la realidad.

**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 DRISTANCITO® NF Niños

Expediente : 20094605

Radicado : 20181257754

Fecha : 14/12/2018

Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada tableta masticable contiene 100mg de Ibuprofeno

Forma farmacéutica:

Tableta masticable

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora acallar el concepto emitido en el Acta No. 32 de 2018 numeral 3.1.9.1 en el sentido de aprobar la dosis de la siguiente forma, tal y como fue solicitada inicialmente:

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 4 dosis al día.		

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

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto del Acta No 32 de 2019 SEM, numeral 3.1.9.1., en el sentido de indicar que la dosificación debe ser únicamente así y no como se encuentra en el Acta mencionada:

**Nueva dosificación:**

**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.		

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**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.**

**3.4.4 ALLEGRA 120MG TABLETAS  
ALLEGRA 180MG TABLETAS**

Radicado : 20181255552  
Fecha : 12/12/2018  
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 23 SEM de 2018 numeral 3.1.13.7, en relación a los siguientes ítems mencionados en este numeral en la unificación:

1. Indicación: Se calare la indicación de Fexodenadina Clorhidrato 180mg, debido a que en la actualidad el producto Allegra 180mg tiene la indicación aprobada como tratamiento de urticaria crónica idiopática, para lo cual solicita sea mantenida la indicación actualmente aprobada.
2. Advertencias y precauciones especiales de empleo: Solicita retirar de la unificación las advertencias – No tomar con jugos de fruta y – Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinas: algunos pacientes pueden presentar somnolencia y dificultad para realizar tareas complejas por tanto deben evitar conducir y utilizar maquinas que requieran ánimo vigilante.
3. Dosificación y grupo etario: Se retire la recomendación de administrar el producto antes de una comida.

**CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el Acta No. 23 SEM de 2018, numeral 3.1.13.7., en el sentido de:**

1. **Indicación: Se aclare la indicación de Fexodenadina Clorhidrato 180mg, debido a que en la actualidad el producto Allegra 180mg tiene la**

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





indicación aprobada como tratamiento de urticaria crónica idiopática, para lo cual solicita sea mantenida la indicación actualmente aprobada.

**Rta: Incluir la indicación: urticaria crónica idiopática**

- 2. Advertencias y precauciones especiales de empleo: Solicita retirar de la unificación las advertencias – No tomar con jugos de fruta y – Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinas: algunos pacientes pueden presentar somnolencia y dificultad para realizar tareas complejas por tanto deben evitar conducir y utilizar maquinas que requieran ánimo vigilante.**

**Rta: Mantener en precauciones y advertencias**

- 3. Dosificación y grupo etario: Se retire la recomendación de administrar el producto antes de una comida.**

**Rta: De la dosificación y grupo etario: Se debe retirar la recomendación de administrar el producto antes de una comida.**

**Por lo anterior, la Sala considera que la unificación es como se encuentra a continuación y no como se encuentra en el Acta mencionada:**

**Concentración:**

**Cada tableta recubierta contiene Fexofenadina Clorhidrato 120.00 mg**

**Cada tableta recubierta contiene Fexofenadina Clorhidrato 180.00 mg**

**Forma farmacéutica:**

**Tableta recubierta**

**Indicaciones:**

**Alivio de los síntomas asociados con la rinitis alérgica.**

**Urticaria crónica idiopática**

**Contraindicaciones:**

**Pacientes con hipersensibilidad conocida a la Fexofenadina, a los excipientes, embarazo, lactancia, niños menores de 12 años.**

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Advertencias y precauciones especiales de empleo:**

La seguridad y efectividad en niños menores de 12 años no ha sido establecida.

**No tomar con jugos de fruta**

**Embarazo**

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, por lo tanto los datos disponibles sobre el uso de Fexofenadina en mujeres embarazadas son limitados.

**No debe utilizarse durante el embarazo.**

**Lactancia**

No hay datos sobre la concentración en leche materna después de administrar Fexofenadina. Sin embargo, cuando se administró terfenadina a madres lactantes se pudo comprobar que la Fexofenadina pasaba a la leche materna. Por lo tanto, no se recomienda administrar Fexofenadina a madres en periodo de lactancia.

**Fertilidad**

No existen datos disponibles sobre los efectos de Fexofenadina en la fertilidad humana.

No hubo pruebas de deterioro de la fertilidad en ratones a los que se administró Fexofenadina.

**Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinas:**

Algunos pacientes pueden presentar somnolencia y dificultad para realizar tareas complejas por tanto deben evitar conducir y utilizar máquinas que requieran animo vigilante.

**Dosificación y Grupo Etario:**

**Presentación de 120 mg y 180 mg**

**Adultos**

La dosis recomendada de Fexofenadina clorhidrato para adultos es de 1 tableta una vez al día.

**Fexofenadina es un metabolito farmacológicamente activo de terfenadina.**

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### **Población pediátrica**

#### **Adolescentes de 12 años y mayores**

**La dosis recomendada de Fexofenadina clorhidrato para adolescentes de 12 años y mayores es de 1 tableta una vez al día.**

#### **Niños menores de 12 años**

**Fexofenadina clorhidrato no se recomienda en niños menores de 12 años debido a la falta de datos de seguridad y eficacia.**

### **Poblaciones especiales**

**Los estudios en grupos de riesgo especiales (ancianos o pacientes con trastornos renales o hepáticos) indican que no es necesario ajustar la dosis de Fexofenadina clorhidrato en estos pacientes.**

### **Vía de Administración:**

**Vía Oral**

### **Interacciones:**

**La Fexofenadina no se biotransforma por vía hepática, por lo tanto no interacciona con otros medicamentos que se metabolizan a través de mecanismos hepáticos. La administración concomitante de Fexofenadina con eritromicina o ketoconazol aumenta 2-3 veces el nivel de Fexofenadina en plasma. Los cambios no están acompañados por efectos en el intervalo QT y no se han asociado con incremento en los efectos adversos comparado con el medicamento utilizado sólo.**

**Los estudios en animales han demostrado que el aumento en los niveles de plasma de Fexofenadina observados tras la coadministración de eritromicina o ketoconazol, parecen deberse a un aumento de la absorción gastrointestinal y también a una disminución en la excreción biliar o secreción gastrointestinal respectivamente.**

**No se ha observado interacción entre Fexofenadina y omeprazol. Sin embargo la administración de un antiácido que contenga geles de hidróxidos de aluminio y magnesio 15 minutos antes de la toma de Fexofenadina, provocó una reducción en la biodisponibilidad de la Fexofenadina, probablemente debido a su unión en el tracto gastrointestinal. Es aconsejable dejar pasar 2 horas entre la**

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**administración de Fexofenadina y antiácidos que contengan hidróxido de aluminio y magnesio.**

**Reacciones Adversas:**

**Se utiliza el siguiente convenio de clasificación de frecuencias: Muy frecuentes  $\geq 1/10$ ; Frecuentes  $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ ; Poco frecuentes  $\geq 1/1.000$  y  $\leq 1/100$ ; Raras  $\geq 1/10.000$  y  $\leq 1/1.000$ ; Muy raras  $< 1/10.000$  y Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).**

**Dentro de cada grupo de frecuencia las reacciones adversas se muestran en orden decreciente de gravedad.**

**En los ensayos clínicos en adultos se han comunicado las siguientes reacciones adversas con una incidencia similar a la observada con placebo:**

**Trastornos del sistema nervioso**

**Frecuentes: cefalea, somnolencia, mareo**

**Trastornos gastrointestinales**

**Frecuentes: náuseas**

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

**Poco frecuentes: fatiga**

**Las siguientes reacciones adversas se han comunicado en adultos en la vigilancia post-autorización. La frecuencia con la que se producen no se conoce (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):**

**Trastornos del sistema inmunológico**

**Reacciones de hipersensibilidad con manifestaciones como angioedema, opresión en el pecho, disnea, sofocos y anafilaxis sistémica.**

**Trastornos psiquiátricos**

**Insomnio, nerviosismo, trastornos del sueño o pesadillas/sueños excesivos (paroniria)**

**Trastornos cardiacos**

**Taquicardia, palpitaciones**

**Trastornos gastrointestinales**

**Diarrea**

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

**Erupción, urticaria, prurito**

**Condición de Venta:**

**Tabletas recubiertas x 120 mg: Venta libre**

**Tabletas recubiertas x 180 mg: Con fórmula facultativa.**

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### 3.4.5 ADVIL® ULTRA

Expediente : 19997253  
Radicado : 20181247852  
Fecha : 03/12/2018  
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada Capsula blanda contiene 200mg de Ibuprofeno + 65mg de Cafeína Anhidra

Forma farmacéutica:  
Capsula blanda

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 29 de 2018, numeral 3.1.9.2 con respecto a los siguientes puntos:

- La indicación aprobada para el producto continúa sin cambio, es decir: analgésico no narcótico y antipirético.
- Los claims del producto continuaran siendo los aprobados por el comité de publicidad de la dirección de medicamentos y productos Biológicos acorde a la indicación aprobada para el producto y se incluirán en el documento de labeling tal como fueron solicitados, así:
  - Medicina Avanzada contra el dolor®
  - Con potencializador para aliviar severos dolores de cabeza.
  - Dolor de cabeza severo como la MIGRAÑARápido y efectivo alivio de dolores fuertes ahora con potencializador analgésico.  
Rápido y prolongado alivio de dolores severos como: Dolor de cabeza asociado migraña, dolor de espalda, dolor muscular, dental y menstrual.

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta No. 29 de 2018 SEM, numeral 3.1.9.2., por caunto las proclamas son inapropiadas e inexactas**

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### 3.4.6 PIRFENIDONA

Expediente : 20095491  
Radicado : 20181240283  
Fecha : 22/11/2018  
Interesado : Cipla Limited Sucursal Colombia  
Fabricante : Cipla Ltd

Composición: Cada tableta contiene 200 mg de pirfenidona

Forma farmacéutica: Tableta

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 18 de 2016, numeral 3.1.2.2 en el sentido que el texto de contraindicaciones quedo un error de digitación repitiendo la contraindicación de “falla hepática severa o enfermedad hepática en fase terminal”, y quedo excluida la contraindicación aprobada para este producto que es: “Falla renal severa (CrCl<30ml/min) o enfermedad renal en fase terminal que requieren de diálisis”, por lo tanto el texto de contraindicaciones de dicho concepto debe quedar según lo indicado en el Auto No. 2018011012 emitido dentro del proceso de evaluación de registro sanitario, quedando así:

#### Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes de la fórmula.
- Historia de angioedema con Pirfenidona.
- Uso concomitante de fluvoxamina.
- Falla hepática severa o enfermedad hepática en fase terminal.
- Falla renal severa (CrCl<30ml/min) o enfermedad renal en fase terminal que requieren de diálisis evolución natural de la enfermedad en términos de sobrevida global y supervivencia libre de progresión.

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto del Acta No. 18 de 2016 SEMPB, numeral 3.1.2.2., en el sentido de indicar que las contraindicaciones son las siguientes y no como se encuentran en el Acta mencionada:

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





**Contraindicaciones:**

- **Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes de la fórmula.**
- **Historia de angioedema con Pirfenidona.**
- **Uso concomitante de fluvoxamina.**
- **Falla hepática severa o enfermedad hepática en fase terminal.**
- **Falla renal severa (CrCl<30ml/min) o enfermedad renal en fase terminal que requieren de diálisis evolución natural de la enfermedad en términos de sobrevida global y supervivencia libre de progresión.**

**3.4.7 DEXAMETASONA SOLUCIÓN INTYECTABLE 8MG / 2ML**

Radicado : 20181238244  
Fecha : 20/11/2018  
Interesado : Procaps S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar aclarar si el concepto emitido en el Acta No. 25 de 2016, numeral 3.16.1 se hace extensivo al producto Dexametasona solución intyectable 8mg / 2mL.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el concepto emitido mediante Acta No. 25 de 2016 SEMPB, numeral 3.16.1., aplica para Dexametasona solución intyectable 8mg / 2mL.

**3.4.8 BYDUREON® BCise**

Radicado : 20191006830  
Fecha : 16/01/2018  
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S

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 3.1.5.1, con el fin de que aparezcan todos los grupos incluidos en los estudios clínicos soporte, de la siguiente manera:

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Indicación:**

Como coadyuvante a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en mayores de 18 años de edad con diabetes mellitus tipo 2 que no han respondido adecuadamente a metformina, junto con otros hipoglicemiantes como sulfonilúrea, tiazolidinediona, dapagliflozina e insulina.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto del Acta No. 26 de 2018 SEM, numeral 3.1.5.1., en el sentido de señalar que la indicación que se recomienda aprobar es la siguiente y no como se encuentra en el Acta mencionada:

**Indicaciones:**

Como coadyuvante a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en mayores de 18 años de edad con diabetes mellitus tipo 2 que no han respondido adecuadamente a metformina, junto con otros hipoglicemiantes como sulfonilúrea, tiazolidinediona, dapagliflozina e insulina.

**3.4.9. FLUCONAZOL**

Radicado : 20181238254  
Fecha : 20/11/2018  
Interesado : Procaps S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar la información farmacológica del producto Fluconazol 200mg/100mL, solución inyectable, considerando que según resolución No. 2014000503, se concede Registro Sanitario bajo la norma farmacológica No. 4.1.2.0.N10, sin embargo la indicación no está conceptuada en actas de comisión Revisora.

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



**3.4.10.      CONCERTA® 18 MG TABLETAS  
                 CONCERTA® 27 MG TABLETAS  
                 CONCERTA® 36 MG TABLETAS  
                 CONCERTA® 54 MG TABLETAS**

Expediente : 19930311/19930312

Radicado : 2017121111 / 2017121109 / 2017078024 / 2017078030

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptúa con respecto a la posología para los productos de la referencia, quedando así:

**Posología y forma de Administración**

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un especialista en trastornos del comportamiento en niños y/o adolescentes

**Screening Pre- tratamiento**

Antes de prescribir metilfenidato, es necesario realizar una evaluación basal del estado cardiovascular del paciente, incluyendo presión arterial y ritmo cardiaco. La medicación concomitante, los trastornos o síntomas médicos o síntomas comórbidos y psiquiátricos pasados y presentes, antecedentes familiares de muerte súbita cardíaca / inexplicada y un registro detallado de altura y peso antes del tratamiento en un gráfico de crecimiento, debe estar documentados en la historia completa.

**Control continuo**

Se deben controlar continuamente el crecimiento y los estados psiquiátricos y cardiovasculares.

- El pulso y la presión sanguínea se deben registrar en una curva de percentil en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses;
- La altura, el peso y el apetito deben registrar al menos cada 6 meses en una gráfica de crecimiento;
- La aparición o el empeoramiento de trastornos psiquiátricos pre-existentes se debe controlar en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses y en cada visita.

Se deben controlar a los pacientes por el riesgo de mal uso, abuso y tráfico de metilfenidato.

**Posología**

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Ajuste de dosis

Es necesario un ajuste de dosis cuidados al comenzar el tratamiento con CONCERTA®. El ajuste de la dosis debe iniciar con la dosis más baja posible.

Puede que estén disponibles otras concentraciones de este medicamento u otros medicamentos cuyo principio activo sea metilfenidato.

La dosis se puede ajustar en incrementos de 18 mg. En general, el ajuste de la dosis puede realizarse aproximadamente en intervalos semanales.

La dosis máxima diaria de CONCERTA LP es de 54 mg.

**Pacientes que no han utilizado metilfenidato:** la experiencia clínica con CONCERTA® en estos pacientes es limitada. CONCERTA® puede no estar indicado en todos los niños con TDAH. Para tratar a pacientes que no han sido tratados previamente con metilfenidato, se puede considerar suficientes dosis más bajas de formulaciones de metilfenidato de acción corta. Es necesario que el médico realice un ajuste de dosis cuidadoso, con el fin de evitar dosis altas de metilfenidato innecesarias. La dosis inicial recomendada de CONCERTA® para los pacientes que no toman actualmente metilfenidato o para los que toman estimulantes distintos de metilfenidato es de 18 mg una vez al día.

**Pacientes que utilizan actualmente metilfenidato:** Las dosis recomendadas de CONCERTA® para los pacientes que toman actualmente metilfenidato tres veces al día, dosis de 15 a 45 mg / día, se indican en la Tabla 1. Las recomendaciones posológicas se basan en el régimen de dosis actual y el criterio clínico.

Tabla 1

Recomendaciones para la conversión de dosis desde otros regímenes con clorhidrato de metilfenidato, donde estén disponibles, a CONCERTA®

Dosis diaria previa de clorhidrato de metilfenidato	Dosis recomendada de CONCERTA®
5 mg de Metilfenidato tres veces al día 18 mg una vez al día	18 mg una vez al día
10 mg de Metilfenidato tres veces al día 36 mg una vez al día	36 mg una vez al día
15 mg de Metilfenidato tres veces al día 54 mg una vez al día	54 mg una vez al día

Se encuentra disponible la dosis de 27 mg para los médicos que desean prescribir entre las dosis de 18 mg y 36 mg.

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si no se observa una mejoría después de un ajuste de dosis apropiada durante un período de un mes, se debe discontinuar el uso del fármaco.

**Utilización a largo plazo (más de 12 meses) en niños y adolescentes.**

La seguridad y eficacia del uso a largo plazo de metilfenidato no se han evaluado de forma sistemática en estudios controlados. El tratamiento con metilfenidato no debe ser y no es necesario que sea indefinido. El tratamiento con metilfenidato generalmente se discontinúa durante o después de la pubertad. El médico que decida utilizar el metilfenidato durante períodos prolongados (más de 12 meses) en un niño o adolescente con TDAH, debe realizar evaluaciones periódicas de la utilidad del medicamento a largo plazo para este paciente, manteniendo periodos de prueba sin medicación para evaluar el funcionamiento del paciente sin farmacoterapia. Se recomienda que metilfenidato se discontinúe temporalmente al menos una vez al año para evaluar el estado del niño (preferiblemente durante las vacaciones). Puede ocurrir que la mejoría se mantenga al discontinuar temporal o permanentemente el medicamento.

**Reducción de la dosis y discontinuación del tratamiento.**

Si los síntomas no mejoran después de un ajuste de dosis apropiado durante un período de un mes, se debe suspender el tratamiento. Si se observa un empeoramiento paradójico de los síntomas o aparecen otros efectos adversos graves, se debe reducir la dosis o discontinuar la administración.

**Adultos**

En los adolescentes cuyos síntomas persisten hasta la edad adulta y que han demostrado un claro beneficio con el tratamiento, puede ser apropiado continuar con el mismo en la edad adulta. Sin embargo, no es adecuado comenzar el tratamiento con CONCERTA® en adultos.

**Ancianos**

Metilfenidato no debe utilizarse en ancianos. No se ha establecido la seguridad y eficacia en este grupo de edad.

**Niños menores de 6 años.**

Metilfenidato no debe utilizarse en niños menores de 6 años. No se ha establecido la seguridad y eficacia en este grupo de edad.

Acta No. 04 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 de administración

**CONCERTA® se debe ingerir entero con la ayuda de líquidos y no se debe masticar, partir o triturar.**

**CONCERTA® se puede administrar con o sin alimentos durante o después de las comidas**

**CONCERTA® se administra una vez al día por la mañana.**

Siendo las 16:00 del día 25 de Enero de 2019, se da por terminada la sesión ordinaria.

---

**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

---

**FRANCISCO JAVIER SIERRA ESTEBAN**  
Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos  
Presidente SEM

Acta No. 04 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018