



COMISIÓN REVISORA
SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS
ACTA No. 11
SESIÓN ORDINARIA
26 y 29 DE ABRIL 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
 - 3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia
 - 3.1.11 Modificación de condición de venta
 - 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:

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

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

Secretaria de la Sala Especializada de Medicamentos

Gicel Karina López González

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

NA

3. TEMAS A TRATAR

3.1.5 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

3.1.5.1. IBUPROFENO 200 MG + CAFEÍNA 65 MG, TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20151053
Radicado : 20181186072
Fecha : 12/02/2019
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición:

Cada tableta recubierta contiene Ibuprofeno 200 mg + Cafeína 65 mg

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones:

Analgésico

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

- Crisis de asma asociada a la administración de antiinflamatorios no esteroideos
- Broncoespasmo
- Rinitis aguda
- Polipos nasales
- Edema angioneurótico
- Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario)
- Derrame cerebral
- Hemorragia gastrointestinal
- Hemorragia gastrointestinal asociada a la administración de AINES
- Hipersensibilidad a los antiinflamatorios no esteroideos
- Hipersensibilidad a los arilcarboxílicos
- Hipersensibilidad a los derivados xánticos
- Hipersensibilidad a los salicilatos
- Hipersensibilidad a uno de los componentes
- Insuficiencia cardíaca grave no controlada
- Insuficiencia hepática grave
- Insuficiencia renal grave: aclaramiento de la creatinina < 30 ml/min
- Lupus eritematoso agudo diseminado
- Niños menores de 12 años
- Perforación gastrointestinal asociada a la administración de AINES
- Úlcera gastroduodenal en evolución
- Embarazo, 4 últimos meses

Precauciones y advertencias:

- Antecedentes de enfermedad de Crohn
- Antecedentes de recto-colitis hemorrágica
- Asma
- Diabetes
- Enfermedad digestiva, antecedentes
- Hipertensión arterial
- Insuficiencia cardíaca

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Sujeto anciano
- Tratamiento prolongado
- Embarazo, 5 primeros meses
- Lactancia
- No administrar dosis altas de ibuprofeno o dexibuprofeno a pacientes con patología cardiovascular grave como insuficiencia cardiaca (clasificación II-IV de New York Heart Association-NYHA), cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular. Antes de iniciar tratamiento a largo plazo con ibuprofeno o dexibuprofeno, sobre todo si se requieren dosis altas, se deberán evaluar cuidadosamente los factores de riesgo cardiovascular asociados del paciente.
- Al igual que con todos los antiinflamatorios no esteroideos, se debe utilizar la dosis más baja posible durante el menor tiempo posible que permita controlar los síntomas de acuerdo con el objetivo terapéutico establecido.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más comúnmente conocidas, pero de baja frecuencia se reportan en frecuencia de (<1/1 000) en especialidades hematológicas como: (anemia), sistema nervioso (cefalea y rigidez en la nuca).

De frecuencia no conocida en todas las especialidades se tienen diferentes reacciones adversas como se verán a continuación:

Urología y nefrología:

- Insuficiencia renal
- Necrosis papilar renal
- Nefropatía intersticial
- Poliuria
- Síndrome nefrótico

Sistema digestivo:

- Diarrea
- Dispepsia
- Dolor abdominal
- Hemorragia gastrointestinal
- Náuseas
- Perforación gastrointestinal
- Trastorno digestivo
- Vómito

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Úlcera digestiva

Sistema respiratorio:

- Crisis asmática
- Disnea

Sistema cardiovascular:

- Shock
- Hipotensión arterial
- Taquicardia

Psiquiatría:

- Insomnio
- Desorientación temporo - espacial
- Depresión
- Ansiedad
- Agitación
- Ataque de pánico

Interacciones:

NO se recomienda la interacción de Ibuprofeno con:

ASA: Aumento del riesgo ulcerógeno y hemorrágico digestivo.

Anticoagulantes orales: Aumento del riesgo hemorrágico del anticoagulante oral (agresión de la mucosa gastroduodenal por los antiinflamatorios no esteroideos).

Antiinflamatorios no esteroideos: Con los demás antiinflamatorios no esteroideos: aumento del riesgo de aparición de úlceras y hemorragias digestivas.

Heparinas de bajo peso molecular: Aumento del riesgo hemorrágico (agresión de la mucosa gastroduodenal por los antiinflamatorios no esteroideos).

Heparinas no fraccionadas: Aumento del riesgo hemorrágico (agresión de la mucosa gastroduodenal por los antiinflamatorios no esteroideos).

Litio: Aumento de la litemia, que puede alcanzar valores tóxicos (disminución de la excreción renal del litio).

Metrotexato: Aumento de la toxicidad hematológica del metotrexato (disminución del aclaramiento renal del metotrexato por acción de los antiinflamatorios).

Pemetrexed: Riesgo de aumento de la toxicidad del pemetrexed (disminución de su aclaramiento renal por los antiinflamatorios no esteroideos).

Valdecoxib: Con los demás antiinflamatorios no esteroideos: aumento del riesgo de aparición de úlceras y hemorragias digestivas.

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Enoxacina: Aumento de las concentraciones plasmáticas de cafeína, que puede ocasionar excitaciones y alucinaciones, por disminución de su metabolismo hepático.

Precaución al momento de la administración de Ibuprofeno con:

Antagonistas de los receptores de la angiotensina II: Insuficiencia renal aguda en el paciente de riesgo (sujeto anciano y/o deshidratado, bajo tratamiento asociado con diuréticos, con una función renal alterada) por disminución de la filtración glomerular (inhibición de las prostaglandinas vasodilatadoras causada por los antiinflamatorios no esteroideos). Estos efectos son generalmente reversibles. Además, reducción del efecto anti-hipertensor.

Ciclosporina (vía sistémica): Riesgo de adición de efectos nefrotóxicos, especialmente en el anciano.

Diuréticos: Insuficiencia renal aguda en el paciente de riesgo (sujeto anciano y/o deshidratado) por disminución de la filtración glomerular (inhibición de las prostaglandinas vasodilatadoras causada por los antiinflamatorios no esteroideos). Además, reducción del efecto anti-hipertensor.

Enalaprilato: Insuficiencia renal aguda en el paciente de riesgo (sujeto anciano y/o deshidratado, bajo tratamiento con diuréticos, con una función renal alterada) por disminución de la filtración glomerular (inhibición de las prostaglandinas vasodilatadoras causada por los antiinflamatorios no esteroideos). Estos efectos son generalmente reversibles. Además, reducción del efecto anti-hipertensor.

Inhibidores de la enzima de conversión: Insuficiencia renal aguda en el paciente de riesgo (sujeto anciano y/o deshidratado, bajo tratamiento con diuréticos, con una función renal alterada) por disminución de la filtración glomerular (inhibición de las prostaglandinas vasodilatadoras causada por los antiinflamatorios no esteroideos). Estos efectos son generalmente reversibles. Además, reducción del efecto anti-hipertensor.

Tacrolimus: Riesgo de adición de efectos nefrotóxicos, especialmente en el anciano.

Tenofovir disoproxil: Riesgo de aumento de la nefrotoxicidad del tenofovir, especialmente con dosis elevadas del antiinflamatorio o en presencia de factores de riesgo de insuficiencia renal.

Dipiridamol inyectable: Con el dipiridamol por vía inyectable: reducción del efecto vasodilatador del dipiridamol por acción de la cafeína.

Estiripentol: Posible aumento de las concentraciones plasmáticas de la cafeína con riesgo de sobredosificación por inhibición de su metabolismo hepático.

Colestipol: La toma de la resina quelante puede disminuir la absorción intestinal, y, potencialmente, la eficacia de otros medicamentos tomados simultáneamente.

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



NO se recomienda la interacción de Cafeína con:

Anticonceptivos orales, Cimetidina: Ralentiza la degradación o metabolización en el hígado.

Uso simultáneo con antiinfecciosos de tipo quinolonas (ácido oxolínico, ciprofloxacino): retrasa eliminación de cafeína.

Uso concomitante con barbitúricos: Antagoniza efectos hipnóticos o anticonvulsivantes de los barbitúricos.

Uso simultáneo de broncodilatadores adrenérgicos: estimulación aditiva del SNC (incremento de la presión arterial, arritmias y hemorragia cerebral).

Uso simultáneo con IMAO (incluyendo furazolidona, linezolida, procarbazona y selegilina): puede producir HTA, taquicardia y aumento ligero de la presión arterial.

Uso concomitante con fenitoína: aumenta eliminación de cafeína.

Uso simultáneo con litio: aumenta la excreción urinaria de éste.

Eritromicina: Disminuye el aclaramiento.

Hierro: Disminuye absorción de hierro (distanciar su toma 2 horas).

Mexiletina: Reduce eliminación y aumenta reacciones adversas por la mexiletina.

Ingesta simultánea con bebidas con cafeína, otros medicamentos con cafeína, o fármacos que producen estimulación del SNC: excesiva estimulación del SNC (nerviosismo, irritabilidad o insomnio).

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Administración y Posología:

La pauta de administración del IBUPROFENO 200 MG + CAFEINA 65 MG, vía oral, es una a dos tabletas cada 6 a 8 horas, según sea necesario.

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

Es necesario consumir la tableta recubierta después de la ingesta de alimentos.

Conservar dentro de su empaque, bien sellado, a temperatura ambiente que no supere los 30°C. Mantener fuera del alcance de los niños. En caso de una ingesta inadecuada o sobredosificación consulte inmediatamente al servicio de urgencias.

Grupo Etario: Hombres y Mujeres mayores de 12 años.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 11 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. 2019000068 emitido mediante Acta No. 34 de 2018, numeral 3.1.5.3, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 34 de 2018 SEM, numeral 3.1.5.3., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:
Composición:

Cada tableta recubierta contiene Ibuprofeno 200 mg + Cafeína 65 mg

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

**Indicaciones:
Analgésico**

Contraindicaciones:

- Crisis de asma asociada a la administración de antiinflamatorios no esteroideos
- Broncoespasmo
- Rinitis aguda
- Polipos nasales
- Edema angioneurótico
- Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario)
- Derrame cerebral
- Hemorragia gastrointestinal
- Hemorragia gastrointestinal asociada a la administración de AINES
- Hipersensibilidad a los antiinflamatorios no esteroideos
- Hipersensibilidad a los arilcarboxílicos

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Hipersensibilidad a los derivados xánticos**
- **Hipersensibilidad a los salicilatos**
- **Hipersensibilidad a uno de los componentes**
- **Insuficiencia cardíaca grave no controlada**
- **Insuficiencia hepática grave**
- **Insuficiencia renal grave: aclaramiento de la creatinina < 30 ml/min**
- **Lupus eritematoso agudo diseminado**
- **Niños menores de 12 años**
- **Perforación gastrointestinal asociada a la administración de AINES**
- **Úlcera gastroduodenal en evolución**
- **Embarazo, 4 últimos meses**

Precauciones y advertencias:

- **Antecedentes de enfermedad de Crohn**
- **Antecedentes de recto-colitis hemorrágica**
- **Asma**
- **Diabetes**
- **Enfermedad digestiva, antecedentes**
- **Hipertensión arterial**
- **Insuficiencia cardíaca**
- **Sujeto anciano**
- **Tratamiento prolongado**
- **Embarazo, 5 primeros meses**
- **Lactancia**
- **No administrar dosis altas de ibuprofeno o dexibuprofeno a pacientes con patología cardiovascular grave como insuficiencia cardíaca (clasificación II-IV de New York Heart Association-NYHA), cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular. Antes de iniciar tratamiento a largo plazo con ibuprofeno o dexibuprofeno, sobre todo si se requieren dosis altas, se deberán evaluar cuidadosamente los factores de riesgo cardiovascular asociados del paciente.**
- **Al igual que con todos los antiinflamatorios no esteroideos, se debe utilizar la dosis más baja posible durante el menor tiempo posible que**

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



permita controlar los síntomas de acuerdo con el objetivo terapéutico establecido.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más comúnmente conocidas, pero de baja frecuencia se reportan en frecuencia de (<1/1 000) en especialidades hematológicas como: (anemia), sistema nervioso (cefalea y rigidez en la nuca).

De frecuencia no conocida en todas las especialidades se tienen diferentes reacciones adversas como se verán a continuación:

Urología y nefrología:

- Insuficiencia renal
- Necrosis papilar renal
- Nefropatía intersticial
- Poliuria
- Síndrome nefrótico

Sistema digestivo:

- Diarrea
- Dispepsia
- Dolor abdominal
- Hemorragia gastrointestinal
- Náuseas
- Perforación gastrointestinal
- Trastorno digestivo
- Vómito
- Úlcera digestiva

Sistema respiratorio:

- Crisis asmática
- Disnea

Sistema cardiovascular:

- Shock
- Hipotensión arterial
- Taquicardia

Psiquiatría:

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Insomnio
- Desorientación temporo - espacial
- Depresión
- Ansiedad
- Agitación
- Ataque de pánico

Interacciones:

NO se recomienda la interacción de Ibuprofeno con:

ASA: Aumento del riesgo ulcerógeno y hemorrágico digestivo.

Anticoagulantes orales: Aumento del riesgo hemorrágico del anticoagulante oral (agresión de la mucosa gastroduodenal por los antiinflamatorios no esteroideos).

Antiinflamatorios no esteroideos: Con los demás antiinflamatorios no esteroideos: aumento del riesgo de aparición de úlceras y hemorragias digestivas.

Heparinas de bajo peso molecular: Aumento del riesgo hemorrágico (agresión de la mucosa gastroduodenal por los antiinflamatorios no esteroideos).

Heparinas no fraccionadas: Aumento del riesgo hemorrágico (agresión de la mucosa gastroduodenal por los antiinflamatorios no esteroideos).

Litio: Aumento de la litemia, que puede alcanzar valores tóxicos (disminución de la excreción renal del litio).

Metotrexato: Aumento de la toxicidad hematológica del metotrexato (disminución del aclaramiento renal del metotrexato por acción de los antiinflamatorios).

Pemetrexed: Riesgo de aumento de la toxicidad del pemetrexed (disminución de su aclaramiento renal por los antiinflamatorios no esteroideos).

Valdecoxib: Con los demás antiinflamatorios no esteroideos: aumento del riesgo de aparición de úlceras y hemorragias digestivas.

Enoxacina: Aumento de las concentraciones plasmáticas de cafeína, que puede ocasionar excitaciones y alucinaciones, por disminución de su metabolismo hepático.

Precaución al momento de la administración de Ibuprofeno con:

Antagonistas de los receptores de la angiotensina II: Insuficiencia renal aguda en el paciente de riesgo (sujeto anciano y/o deshidratado, bajo tratamiento

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



asociado con diuréticos, con una función renal alterada) por disminución de la filtración glomerular (inhibición de las prostaglandinas vasodilatadoras causada por los antiinflamatorios no esteroideos). Estos efectos son generalmente reversibles. Además, reducción del efecto anti-hipertensor.

Ciclosporina (vía sistémica): Riesgo de adición de efectos nefrotóxicos, especialmente en el anciano.

Diuréticos: Insuficiencia renal aguda en el paciente de riesgo (sujeto anciano y/o deshidratado) por disminución de la filtración glomerular (inhibición de las prostaglandinas vasodilatadoras causada por los antiinflamatorios no esteroideos). Además, reducción del efecto anti-hipertensor.

Enalaprilato: Insuficiencia renal aguda en el paciente de riesgo (sujeto anciano y/o deshidratado, bajo tratamiento con diuréticos, con una función renal alterada) por disminución de la filtración glomerular (inhibición de las prostaglandinas vasodilatadoras causada por los antiinflamatorios no esteroideos). Estos efectos son generalmente reversibles. Además, reducción del efecto anti-hipertensor.

Inhibidores de la enzima de conversión: Insuficiencia renal aguda en el paciente de riesgo (sujeto anciano y/o deshidratado, bajo tratamiento con diuréticos, con una función renal alterada) por disminución de la filtración glomerular (inhibición de las prostaglandinas vasodilatadoras causada por los antiinflamatorios no esteroideos). Estos efectos son generalmente reversibles. Además, reducción del efecto anti-hipertensor.

Tacrolimus: Riesgo de adición de efectos nefrotóxicos, especialmente en el anciano.

Tenofovir disoproxil: Riesgo de aumento de la nefrotoxicidad del tenofovir, especialmente con dosis elevadas del antiinflamatorio o en presencia de factores de riesgo de insuficiencia renal.

Dipiridamol inyectable: Con el dipiridamol por vía inyectable: reducción del efecto vasodilatador del dipiridamol por acción de la cafeína.

Estiripentol: Posible aumento de las concentraciones plasmáticas de la cafeína con riesgo de sobredosificación por inhibición de su metabolismo hepático.

Colestipol: La toma de la resina quelante puede disminuir la absorción intestinal, y, potencialmente, la eficacia de otros medicamentos tomados simultáneamente.

NO se recomienda la interacción de Cafeína con:

Anticonceptivos orales, Cimetidina: Ralentiza la degradación o metabolización en el hígado.

Acta No. 11 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

Uso simultáneo con antiinfecciosos de tipo quinolonas (ácido oxolínico, ciprofloxacino): retrasa eliminación de cafeína.

Uso concomitante con barbitúricos: Antagoniza efectos hipnóticos o anticonvulsivantes de los barbitúricos.

Uso simultáneo de broncodilatadores adrenérgicos: estimulación aditiva del SNC (incremento de la presión arterial, arritmias y hemorragia cerebral).

Uso simultáneo con IMAO (incluyendo furazolidona, linezolid, procarbazona y selegilina): puede producir HTA, taquicardia y aumento ligero de la presión arterial.

Uso concomitante con fenitoína: aumenta eliminación de cafeína.

Uso simultáneo con litio: aumenta la excreción urinaria de éste.

Eritromicina: Disminuye el aclaramiento.

Hierro: Disminuye absorción de hierro (distanciar su toma 2 horas).

Mexiletina: Reduce eliminación y aumenta reacciones adversas por la mexiletina.

Ingesta simultánea con bebidas con cafeína, otros medicamentos con cafeína, o fármacos que producen estimulación del SNC: excesiva estimulación del SNC (nerviosismo, irritabilidad o insomnio).

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Administración y Posología:

La pauta de administración del IBUPROFENO 200 MG + CAFEINA 65 MG, vía oral, es una a dos tabletas cada 6 a 8 horas, según sea necesario.

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

Es necesario consumir la tableta recubierta después de la ingesta de alimentos.

Conservar dentro de su empaque, bien sellado, a temperatura ambiente que no supere los 30°C. Mantener fuera del alcance de los niños. En caso de una ingesta inadecuada o sobredosificación consulte inmediatamente al servicio de urgencias.

Grupo Etario: Hombres y Mujeres mayores de 12 años.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 19.4.0.0.N40

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Por último, la Sala considera la información para prescribir debe ajustarse a la información conceptuada y presentarlos junto con la solicitud de registro sanitario.

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

Adicionalmente, la Sala aclara los siguientes aspectos de la Norma Farmacológica:

19.4.0.0.N40: Se acepta un analgésico no narcótico con cafeína, previa evaluación por la sala (para evaluar racionalidad terapéutica)

19.4.0.0.N50: Se aceptan las asociaciones de analgésicos no narcóticos entre sí con o sin cafeína, previa evaluación por la sala (para evaluar racionalidad terapéutica)

3.1.5.2 TELMISARTÁN 80 MG + HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 MG TELMISARTÁN 80 MG + HIDROCLOROTIAZIDA 25 MG

Expediente : 20149277
Radicado : 20181161437
Fecha : 14/02/2019
Interesado : Tecnoquimicas S.A.

Composición:

- Cada Cápsula Dura contiene minitabletas que contienen 80 mg de Telmisartán y granulado que contiene 12,5 mg de Hidroclorotiazida
- Cada Cápsula Dura contiene minitabletas que contienen 80 mg de Telmisartán y granulado que contiene 25 mg de Hidroclorotiazida

Forma farmacéutica: Cápsula dura con minitabletas y granulado

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

Tratamiento de la hipertensión esencial. Como tratamiento combinado a dosis fija, Telmisartán/Hidroclorotiazida está indicado en pacientes adultos cuya presión arterial no ha logrado controlarse con la monoterapia.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, a cualquiera de los componentes del producto, o a cualquier derivado de sulfonamidas, como hidroclorotiazida. Segundo y tercer trimestre del embarazo. Colestasis y trastornos obstructivos biliares. Insuficiencia hepática severa. Insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 mL/min). Hipokalemia refractaria, hipercalcemia. El uso concomitante de Telmisartán/Hidroclorotiazida 80 con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (tasa de filtración glomerular <60 mL/min/1,73 m²).

El uso del producto está contraindicado en caso de condiciones hereditarias raras que pueden ser incompatibles con excipientes del producto. Embarazo y estenosis bilateral de la arteria renal.

Precauciones y advertencias:

Embarazo: Los antagonistas del receptor de angiotensina II no se deben iniciar durante el embarazo, a menos que continuar con la terapia se considere como esencial, pacientes planeando quedar embarazadas deben cambiar a tratamientos antihipertensivos, que posean un establecido perfil de seguridad en embarazo.

Cuando se diagnostica embarazo, el tratamiento con antagonistas del receptor de angiotensina II debe suspenderse de inmediato, y de ser apropiado, deberá ser iniciada una terapia alternativa. Insuficiencia hepática, hipertensión renovascular, insuficiencia renal y trasplante de riñón, lactancia, bloqueo dual del sistema reninaangiotensina- aldosterona al añadir un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un inhibidor directo de renina, estenosis aórtica, depleción de volumen intravascular, desequilibrio electrolítico.

Reacciones adversas:

Eventos adversos que ocurren en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con Telmisartan / Hidroclorotiazida.

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Evento Adverso	Telmisartán/Hidroclorotiazida (N= 414) (%)	Placebo (N= 74) (%)	Telmisartán (N= 209) (%)	Hidroclorotiazida (N= 121) (%)
Fatiga	3	1	3	3
Síntomas similares a la gripe	2	1	2	3
Mareo	5	1	4	6
Diarrea	3	0	5	2
Náuseas	2	0	1	2
Sinusitis	4	3	3	6
Infección del tracto respiratorio superior	8	7	7	10

* Incluye todas las dosis de Telmisartán (20-160 mg), Hidroclorotiazida (6,25 a 25 mg), y combinaciones de los mismos.

Interacciones:

Aliskiren: Es un bloqueador de la renina, que reduce la conversión de angiotensinógeno a angiotensina I, con la consiguiente reducción de las concentraciones de angiotensina II y aldosterona. No se debe coadministrar con Telmisartán/Hidroclorotiazida en pacientes con diabetes e insuficiencia renal (TFG <60 ml/min).

Digoxina: Cuando se administra Telmisartán con Digoxina, se ha observado aumento en la concentración de Digoxina plasmática máxima (49%) y en la concentración mínima (20%). Por lo tanto se recomienda controlar los niveles de Digoxina al iniciar el tratamiento y ajustar o discontinuar Telmisartán/Hidroclorotiazida para evitar una posible sobredosificación o subdosificación con Digoxina.

Litio: Se han descrito aumentos reversibles en las concentraciones séricas de litio y toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. Los casos también han sido reportados con antagonistas de los receptores de angiotensina II incluyendo Telmisartán. Los diuréticos disminuyen la depuración renal del litio y añaden un alto riesgo de toxicidad por litio. Por lo tanto no debe utilizarse con diuréticos.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2): En pacientes adultos mayores, con depleción de volumen (incluidas las relativas a la terapia con diuréticos), o con la función renal comprometida, la administración concomitante de AINEs, incluyendo los inhibidores de la COX-2, con antagonistas de los receptores angiotensina II, incluyendo Telmisartán, pueden producir un deterioro de la función renal, incluyendo posible falla

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



renal aguda. Estos efectos son generalmente reversibles. Por lo tanto se recomienda controlar periódicamente la función renal en pacientes que reciben Telmisartán/Hidroclorotiazida y tratamiento con AINEs.

La administración de un AINEs puede reducir los efectos diuréticos, natriuréticos y antihipertensivos de los diuréticos tiazídicos.

Ramipril y Ramiprilato (metabolito activo del Ramipril): Cuando se administra de manera conjunta el Telmisartán y Ramipril, la respuesta puede ser mayor debido a los efectos farmacodinámicos posiblemente aditivos de los fármacos combinados, llevando al paciente a hipotensión y falla renal aguda.

Warfarina: Cuando se administró Telmisartán durante 10 días, se observó una ligera disminución en la concentración media de Warfarina en el plasma; esta disminución no dio lugar a un cambio en la INR (International Normalized Ratio).

Cuando se administra Hidroclorotiazida con los siguientes fármacos:

Alcohol, barbitúricos o narcóticos: Puede producirse una potenciación de la hipotensión ortostática.

Medicamentos antidiabéticos (fármacos orales e insulina): Puede ser necesario ajustar la dosis del medicamento antidiabético.

Otros fármacos antihipertensivos: efecto aditivo o potenciación.

Colestiramina y resinas de Colestipol: la absorción de Hidroclorotiazida se altera en presencia de resinas de intercambio aniónico. Dosis únicas de Colestiramina o Colestipol fijan la Hidroclorotiazida y reducen su absorción en el tracto gastrointestinal hasta 85%.

Corticosteroides: Aumenta la pérdida de electrolitos, produciendo hipopotasemia especialmente.

Aminas presoras (por ejemplo, noradrenalina): Posible disminución de la respuesta a las aminas presoras, pero no suficiente para no ser utilizadas.

Relajantes musculares no despolarizantes, Tubocurarina: Posible aumento de la sensibilidad al relajante muscular.

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Metformina: La metformina debe utilizarse con precaución; existe riesgo de acidosis láctica, inducida por un posible fallo de la función renal asociado a hidroclorotiazida.

Sales de calcio: Los diuréticos tiazídicos pueden aumentar los niveles de calcio en suero debido a una excreción reducida. Si es necesario prescribir suplementos de calcio, los niveles de éste en suero deben monitorizarse y proceder al correspondiente ajuste de dosis.

Betabloqueantes y diazóxido: El efecto hiperglucemiante de los betabloqueantes y del diazóxido puede ser potenciado por las tiazidas.

Anticolinérgicos: La Atropina y el Biperideno pueden aumentar la biodisponibilidad de diuréticos del tipo de las tiazidas al reducir la motilidad gastrointestinal y la velocidad de vaciamiento gástrico.

Amantadina: Las tiazidas pueden aumentar el riesgo de efectos adversos ocasionados por la amantadina.

Citotóxicos: Las tiazidas pueden reducir la excreción renal de medicamentos citotóxicos como la cilfosfamida y el metotrexato y potenciar sus efectos mielosupresores. Con base a sus propiedades farmacológicas es posible que los siguientes medicamentos potencien el efecto hipotensor de todos los antihipertensivos incluyendo Telmisartán: baclofeno, amifostina. Además, la hipotensión ortostática puede agravarse por el alcohol, los barbitúricos, los narcóticos o los antidepresivos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Telmisartán/Hidroclorotiazida debe formularse a pacientes cuya presión arterial no puede controlarse adecuadamente solo con Telmisartán. Se recomienda la titulación individual de la dosis de cada uno de los dos componentes, antes de cambiar a la asociación a dosis fijas. Si el estado clínico del paciente lo permite, puede considerarse el cambio directo de la monoterapia a las asociaciones fijas. Hipertensión arterial: La dosis inicial habitual de Telmisartán es de 40 mg una vez al día; la respuesta clínica al tratamiento está en el rango de 20 a 80 mg dosis. Los pacientes con depleción de volumen intravascular deberán corregir dicha condición antes de iniciar la terapia con Telmisartán/Hidroclorotiazida y estar bajo estricta supervisión médica. La Hidroclorotiazida es eficaz a dosis de 12,5 mg a 50 mg una vez al día. Para minimizar los efectos secundarios independiente de la dosis, es

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



generalmente apropiado comenzar la terapia de combinación solo después de que un paciente ha fallado para lograr el efecto deseado con la monoterapia.

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. 2019000067 emitido mediante Acta No. 34 de 2018, numeral 3.1.5.1, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que la forma farmacéutica cápsula dura se encuentra incluida en norma farmacológica para esta asociación a dosis fija, sin embargo, revisada la documentación allegada en la respuesta al Acta No. 34 de 2018 SEM, numeral 3.1.5.3., la Sala considera que el interesado no justifica adecuadamente su formulación, puesto que no presenta las razones que demuestren la conveniencia de la formulación del producto de la referencia. El interesado sugiere una posible incompatibilidad entre los principios activos sobre la cual no presenta evidencia científica. Por tanto, la Sala recomienda negar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, puesto que el interesado no presentó de acuerdo a lo solicitado, estudios que confirmaran la necesidad de una formulación diferente a la del producto innovador con el cual se hicieron los estudios clínicos.

Adicionalmente, el interesado no demuestra el comportamiento similar de su preparado frente al producto de referencia, en cuanto al sistema de entrega (velocidad de liberación y absorción de los principios activos).

3.1.6. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA CONCENTRACIÓN

3.1.6.1. XOLYXA®

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

Acta No. 11 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 400mg de Bosutinib Monohidrato

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones:

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

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

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

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

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

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

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

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Mielosupresión:

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

Retención de líquidos:

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

Lipasa sérica:

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

Potencial proarrítmico:

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



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

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

Reacciones adversas:

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

Interacciones:

Inhibidores del CYP3A. Evitar el uso concomitante: ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, troleandomicina, claritromicina, telitromicina, boceprevir, telaprevir, mibefradilo, nefazodona, conivaptán, zumo de toronja.

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

Inductores del CYP3A:

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

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inhibidores de bomba de protones (IBP):

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

Antiarrítmicos y otras sustancias que pueden prolongar el intervalo QT:

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

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación recomendada:

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

Dosis Escalonada:

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

Ajustes de dosis cuando se presentan reacciones adversas no hematológicas:

Transaminasas hepáticas elevadas:

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

Diarrea:

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

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

Ajustes de la dosis para mielosupresión:

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

Ajustes de dosis por neutropenia y trombocitopenia:

- Si el Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN) es menor a $1000 \times 10^6/L$ o las plaquetas inferiores a $50.000 \times 10^6/L$: Suspender el Bosutinib hasta que el RAN sea mayor o igual a $1000 \times 10^6/L$ y las plaquetas sean mayores o iguales a $50.000 \times 10^6/L$.
- Si se produce recuperación dentro de las 2 semanas, reanudar el tratamiento con Bosutinib a la misma dosis.

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Si el hemograma se mantiene bajo durante más de 2 semanas después de su recuperación, reducir la dosis en 100 mg y reanudar el tratamiento.
- Si se repite la citopenia, reducir la dosis por un período adicional de 100 mg y reanudar el tratamiento. Las dosis de menores de 300 mg/día no han sido evaluadas.

Condición de venta:
Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración

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

3.1.6.2. LAFAXIN®

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

Composición: Tabletas de liberación prolongada

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

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

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

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

Acta No. 11 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: Tabletas de liberación prolongada

Indicaciones:

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

Contraindicaciones:

Lafaxin® está contraindicado en:

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

Precauciones y Advertencias:

Suicidio / pensamientos suicidas o empeoramiento clínico:

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

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

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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

Síndrome de serotonina:

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

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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

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

Glaucoma de ángulo estrecho:

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

Presión sanguínea:

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

Ritmo cardíaco:

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Enfermedad cardíaca y el riesgo de arritmia:

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

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

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

Hiponatremia:

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

Sangrado anormal:

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

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Colesterol sérico:

Los aumentos clínicamente relevantes en el colesterol sérico se registraron en el 5,3% de los pacientes tratados con venlafaxina y el 0,0% de los pacientes tratados con placebo durante al menos 3 meses en los ensayos clínicos controlados con placebo. La medición de los niveles de colesterol en suero se debe considerar durante el tratamiento a largo plazo.

Administración conjunta con agentes para la pérdida de peso

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

Manía / hipomanía:

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

Agresión:

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

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

Interrupción del tratamiento:

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

El riesgo de síntomas de retirada puede depender de varios factores, incluyendo la duración y la dosis del tratamiento y la tasa de reducción de la dosis. Mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), alteraciones del sueño (incluyendo



insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas y / o vómitos, temblores y dolor de cabeza son las reacciones notificadas con más frecuencia. Generalmente, estos síntomas son leves a moderados; sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves en intensidad. Por lo general ocurren dentro de los primeros días de interrupción del tratamiento, pero ha habido informes muy raros de estos síntomas en pacientes que han perdido inadvertidamente una dosis. Generalmente, estos síntomas son autolimitados y normalmente se resuelven en 2 semanas, aunque en algunos individuos pueden prolongarse (2-3 meses o más). Por lo tanto, se aconseja que la venlafaxina se disminuya gradualmente cuando se interrumpe el tratamiento durante un período de varias semanas o meses, de acuerdo con las necesidades del paciente.

Acatisia / inquietud psicomotora:

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

Boca seca:

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

Diabetes:

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

Interacciones de prueba de laboratorio-drogas:

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

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Potencial de obstrucción gastrointestinal

Debido a que el comprimido de liberación prolongada Venlafaxina AGP es indeformable y no cambia de forma perceptiblemente en el tracto gastrointestinal (GI), no debería normalmente ser administrado a pacientes con GI severa pre-existentes estrechamiento pacientes (patológicas o iatrogénicas) o en con disfagia o dificultad significativa para tragar los comprimidos. Se han notificado casos raros de síntomas obstructivos en pacientes con estenosis conocida, asociados con la ingestión de fármacos en formulaciones de liberación prolongada no deformables.

Debido al diseño de liberación prolongada del comprimido, Venlafaxina AGP comprimidos de liberación prolongada sólo deben usarse en pacientes que puedan tragar el comprimido entero

Venlafaxina AGP comprimidos de liberación prolongada contienen lactosa.

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa o malabsorción de glucosa o galactosa LAPP no deben tomar este medicamento.

Reacciones Adversas:

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

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

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

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



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

Acta No. 11 de 2019 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



					discinesia tardía
Enfermedad visual		Deficiencia visual , incluyendo visión borrosa , midriasis , trastornos de la acomodación			glaucoma de ángulo cerrado
Trastornos del oído y del laberinto		Tinnitus			Vértigo
Enfermedad cardíaca		Palpitaciones	Taquicardia		Fibrilación ventricular , taquicardia ventricular (incluyendo torsade de pointes)
Enfermedad vascular		Hipertensión, vasodilatación (en su mayoría de color)	Hipotensión ortostática		Hipotensión , sangrado (sangrado de las mucosas)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Bostezo	Disnea		eosinofilia pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Nausea, boca seca	Vómito, Diarrea, costipación	Hemorragia gastrointestinal		Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares					Hepatitis, funión anormal en test de hígado
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Hiperhidrosis incluyendo sudor nocturno		Angioedema , reacción de fotosensibilidad , equimosis ,		síndrome de Stevens - Johnson , eritema multiforme ,

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Interacciones:

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO)

- Irreversible IMAO no selectivo

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

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

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

- Reversible, no selectivo IMAO (linezolid)

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

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

El síndrome de serotonina

Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, el síndrome de la serotonina, una condición potencialmente peligrosa para la vida, puede ocurrir con el tratamiento con venlafaxina, particularmente con el uso concomitante de otros agentes que pueden afectar el sistema de neurotransmisión serotoninérgica (incluyendo triptanos, ISRS, IRSN, litio, sibutramina, St. hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]), fentanil y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, petidina, metadona y pentazocina),

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con agentes medicinales que afectan al metabolismo de la serotonina (tales como inhibidores de la MAO por ejemplo, azul de metileno), con precursores de serotonina (tales como triptófano suplementos) o con antipsicóticos u otros antagonistas de la dopamina.

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

Sustancias activas sobre el SNC

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

Etanol

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

Los fármacos que prolongan el intervalo QT

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

Clases relevantes incluyen:

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

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

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efecto de otros medicamentos sobre la venlafaxina

Ketoconazol (inhibidor de CYP3A4)

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

Efecto de venlafaxina sobre otros medicamentos

Litio

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

Diazepam

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

Imipramina

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

Haloperidol

Un estudio farmacocinético realizado con haloperidol mostró una reducción del 42% en el aclaramiento total oral, un aumento del 70% en el AUC, un incremento del 88%

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en la $C_{m\acute{a}x}$, pero no hubo cambios en la vida media para el haloperidol. Esto debe tenerse en cuenta en los pacientes tratados con haloperidol y venlafaxina de forma concomitante. La importancia cl\u00ednica de esta interacci\u00f3n es desconocida.

Risperidona

La venlafaxina aument\u00f3 el AUC de risperidona en un 50%, pero no alter\u00f3 significativamente el perfil farmacocin\u00e9tico de la fracci\u00f3n total activa (risperidona m\u00e1s 9-hidroxi-risperidona). La importancia cl\u00ednica de esta interacci\u00f3n es desconocida.

Metoprolol

La administraci\u00f3n concomitante de venlafaxina y metoprolol a voluntarios sanos en un estudio de interacci\u00f3n farmacocin\u00e9tica tanto para los productos medicinales result\u00f3 en un aumento de las concentraciones plasm\u00e1ticas de metoprolol en aproximadamente 30 a 40% sin alterar las concentraciones plasm\u00e1ticas de su metabolito activo, α -hydroxymetoprolol. La relevancia cl\u00ednica de este hallazgo en pacientes hipertensos es desconocida. Metoprolol no alter\u00f3 el perfil farmacocin\u00e9tico de venlafaxina o de su metabolito activo, O-desmetilvenlafaxina. Se debe tener precauci\u00f3n con la coadministraci\u00f3n de venlafaxina y metoprolol.

Indinavir:

Un estudio farmacocin\u00e9tico con indinavir ha mostrado una disminuci\u00f3n del 28 % en el AUC y una disminuci\u00f3n del 36% en la $C_{m\acute{a}x}$ de indinavir . Indinavir no afect\u00f3 a la farmacocin\u00e9tica de venlafaxina y O - desmetilvenlafaxina . La importancia cl\u00ednica de esta interacci\u00f3n es desconocida.

Dosificaci\u00f3n y Grupo Etario:

La dosis recomendada de Lafaxin[®] de acuerdo con la indicaci\u00f3n a tratar es:

Posolog\u00eda:

Episodios depresivos mayores:

La dosis inicial recomendada de venlafaxina de liberaci\u00f3n prolongada es de 75 mg administrados una vez al d\u00eda. Los pacientes que no responden a la dosis inicial de 75 mg / d\u00eda pueden beneficiarse de aumentos de dosis hasta una dosis m\u00e1xima de 375 mg / d\u00eda. Aumenta la dosificaci\u00f3n pueden realizarse a intervalos de 2 semanas o m\u00e1s.

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si está justificado clínicamente debido a la gravedad de los síntomas, aumenta la dosis pueden realizarse a intervalos más frecuentes, pero no menos de 4 días.

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

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

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

Trastorno de ansiedad generalizada:

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

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

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

Desorden de ansiedad social:

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



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

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

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

Trastorno de pánico:

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

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

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

Personas de edad avanzada:

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

Población pediátrica:

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

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

Uso en pacientes con insuficiencia hepática:

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

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

Uso en pacientes con insuficiencia renal:

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

Síntomas de abstinencia al interrumpir el tratamiento con venlafaxina:

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

Forma de administración:

Para uso oral.

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

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

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

3.1.6.3. IBUPROFENO 4mg/ mL

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

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El Grupo de Apoyo a la Sala Especializada de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta 04 de 2019 numeral 3.1.6.5 en el sentido de conceptuar acerca de la información farmacológica solicitada por el usuario, que se relaciona a continuación, lo anterior teniendo en cuenta que por error en la base de datos, se generó una información incompleta que fue enviada previamente, en esta aclaración se encuentra en rojo la nueva información:

Composición:

Cada mL de solución estéril contiene 4mg de Ibuprofeno

Forma farmacéutica:

Solución estéril

Mecanismo de acción:

El ibuprofeno induce la inhibición competitiva y reversible de las enzimas COX-1 y COX-2, que están involucradas en la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

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, a otros AINE o a alguno de los excipientes.
- Antecedentes de broncoespasmo, asma, rinitis, angioedema o urticaria relacionados con la toma de ácido acetilsalicílico (AAS) u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE).
- Enfermedades que conlleven un aumento de la propensión a padecer hemorragias activas, como trombocitopenia.
- Antecedentes de úlcera péptica o hemorragia gastroduodenal recidivantes (pasadas o activas) (dos o más episodios de ulceración o hemorragia demostrados).
- Antecedentes de hemorragia o perforación gastrointestinal relacionadas con un tratamiento previo con AINE.
- Hemorragia cerebrovascular u otro tipo de hemorragia activa.
- Insuficiencia hepática o renal graves.

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la NYHA).
- Deshidratación grave (provocada por vómitos, diarrea o una ingesta de líquidos insuficiente).
- Último trimestre del embarazo.

Precauciones y advertencias:

- Las reacciones adversas se pueden reducir al mínimo mediante la utilización de la dosis eficaz más baja durante el período de tiempo más breve que sea necesario para controlar los síntomas. Se debe evitar el uso simultáneo de ibuprofeno y otros AINE, incluyendo los inhibidores selectivos de la cicloxigenasa-2 (coxibes).
- La frecuencia de las reacciones adversas a los AINE aumenta en la población de edad avanzada, en especial, el riesgo de hemorragia y perforación gastrointestinal, que pueden ser mortales. Riesgos gastrointestinales. Se han notificado casos de hemorragia, ulceración o perforación GI, que pueden ser mortales, durante el tratamiento con todos los AINE, con la presencia o no de síntomas de alerta o antecedentes previos de acontecimientos GI graves.
- El riesgo de hemorragia, ulceración o perforación GI es superior con el aumento de las dosis de los AINE en pacientes que tengan antecedentes de úlceras, en especial si están complicadas con hemorragia o perforación, así como en la población de edad avanzada. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis más baja disponible. Se debe considerar el tratamiento combinado con agentes protectores (p. ej., misoprostol o inhibidores de la bomba de protones) en estos pacientes, así como en aquellos pacientes que precisen el uso simultáneo de dosis bajas de ácido acetilsalicílico (AAS) o de otros fármacos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal. Los pacientes que presenten antecedentes de una toxicidad GI, en especial la población de edad avanzada, deben notificar cualquier síntoma abdominal inusual que experimenten (especialmente hemorragia GI), sobre todo en las primeras fases del tratamiento.
- Debe extremarse la precaución en pacientes que estén recibiendo medicamentos de forma simultánea que puedan aumentar el riesgo de ulceración o hemorragia, como corticoesteroides orales, anticoagulantes como warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o antiagregantes plaquetarios como ácido acetilsalicílico (AAS). Si se produce

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



una hemorragia o una ulceración GI en pacientes que estén recibiendo ibuprofeno, el tratamiento se debe suspender.

- La administración de AINE se debe efectuar con precaución en pacientes que presenten antecedentes de enfermedades gastrointestinales (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), ya que estos trastornos se pueden exacerbar. Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares. Los estudios clínicos sugieren que el uso de ibuprofeno, en especial con dosis elevadas (2400 mg/día), podría asociarse a un pequeño aumento del riesgo de padecer acontecimientos arteriotrombóticos (por ejemplo infarto de miocardio o ictus). En términos generales, los estudios epidemiológicos no sugieren que una dosis baja de ibuprofeno (p. ej. \leq 1200 mg/día) esté relacionada con un aumento del riesgo de acontecimientos arteriotrombóticos. Únicamente se debe tratar con ibuprofeno a pacientes que padezcan una hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva (clase II-III de la NYHA), cardiopatía isquémica establecida, arteriopatía periférica o enfermedad cerebrovascular, después de haberlo evaluado detenidamente, y se deben evitar las dosis elevadas. También se debe efectuar una valoración cuidadosa antes de iniciar el tratamiento prolongado en pacientes que presenten factores de riesgo de acontecimientos cardiovasculares (p. ej. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo), en especial si son necesarias dosis elevadas de ibuprofeno (2400 mg/día).
- Reacciones cutáneas graves. Se han notificado casos muy raros de reacciones cutáneas graves relacionadas con el uso de AINE, algunas de ellas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Parece que los pacientes tienen mayor riesgo de padecer estas reacciones al inicio del tratamiento; en la mayoría de los casos, su aparición ocurre durante el primer mes de tratamiento. Se debe suspender el tratamiento con Ibuprofeno a los primeros síntomas de erupción cutánea, lesiones mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad. Insuficiencia hepática o renal. Ibuprofeno se debe emplear con precaución en pacientes que presenten antecedentes de hepatopatía o nefropatía y, en especial, durante el tratamiento simultáneo con diuréticos, ya que la inhibición de prostaglandinas puede provocar retención de líquidos e insuficiencia renal. Ibuprofeno se debe administrar a estos pacientes con la dosis más baja posible, y se debe supervisar periódicamente la función renal de los pacientes. En caso de existir

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



deshidratación, se debe garantizar una ingesta adecuada de líquidos. Debe extremarse la precaución en pacientes deshidratados, debido por ejemplo a diarrea, ya que la deshidratación podría suponer un factor desencadenante del desarrollo de una insuficiencia renal. El uso periódico de analgésicos, en especial cuando se combinan distintos analgésicos, puede provocar daño renal, además del riesgo de una insuficiencia renal (nefropatía analgésica). Este riesgo es más elevado en los pacientes de edad avanzada y en pacientes con insuficiencia renal, fallo cardíaco, disfunción hepática o en aquellos que estén tomando diuréticos o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). Después de interrumpir el tratamiento con AINE, se suele restablecer la condición inicial del paciente.

- insuficiencia renal (nefropatía analgésica). Este riesgo es más elevado en los pacientes de edad avanzada y en pacientes con insuficiencia renal, fallo cardíaco, disfunción hepática o en aquellos que estén tomando diuréticos o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). Después de interrumpir el tratamiento con AINE, se suele restablecer la condición inicial del paciente.
- cualquier reacción anafiláctica que pueda causar el principio activo o los excipientes. Se han observado casos muy raros de reacciones de hipersensibilidad (p. ej. choque anafiláctico). El tratamiento se debe interrumpir al primer signo de reacción de hipersensibilidad tras la administración del medicamento, y se debe instaurar el tratamiento sintomático. El personal especializado debe tomar las medidas necesarias desde el punto de vista clínico para tratar los síntomas.
- Trastornos respiratorios. Es preciso extremar la precaución cuando se administre este fármaco a pacientes que padezcan o presenten antecedentes previos de asma bronquial, rinitis crónica o alergopatía, ya que se han notificado casos de broncoespasmo, urticaria o angioedema al administrar AINE a esta población de pacientes.
- Efectos hemáticos. Ibuprofeno puede inhibir temporalmente la función plaquetaria de la sangre (agregación trombocítica), lo que puede provocar un aumento del tiempo de sangrado y el riesgo de hemorragia. Únicamente se debe utilizar Ibuprofeno, con precaución, en pacientes que estén recibiendo IECA para inhibir la agregación plaquetaria.

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 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.
- El uso de Ibuprofeno en pacientes que padezcan un trastorno congénito del metabolismo de la porfirina (p. ej. porfiria intermitente aguda) debe realizarse únicamente después de haber efectuado una valoración exhaustiva de la relación riesgo/beneficio. El consumo concomitante de alcohol puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con el principio activo, en especial las relacionadas con el tubo digestivo o el sistema nervioso central.
- Debe extremarse la precaución en pacientes que padezcan determinadas enfermedades que podrían empeorar:
 - Que hayan experimentado reacciones alérgicas a otras sustancias, ya que el uso de este medicamento puede aumentar el riesgo de reacciones de hipersensibilidad.
 - Que tengan alergia al polen, pólipos nasales o trastornos respiratorios obstructivos crónicos, ya que aumenta el riesgo de padecer reacciones alérgicas. Estas reacciones se pueden presentar como ataques de asma (también denominada asma analgésica), edema angioneurótico de Quincke o urticaria. Meningitis aséptica. Se han notificado algunos casos de meningitis aséptica en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) por el uso de Ibuprofeno. Aunque es más probable que se generen en pacientes con LES y enfermedades relacionadas del tejido conjuntivo, también se han notificado casos en pacientes sin enfermedad crónica subyacente. Esto debe considerarse al administrar el tratamiento. Efectos oftálmicos. Se han notificado casos de visión borrosa o disminución de la visión, escotoma y alteraciones de la visión cromática con el uso oral de Ibuprofeno. Si el paciente desarrolla estos trastornos, se debe suspender la administración de Ibuprofeno y remitir al paciente a examen oftalmológico que incluya pruebas del campo visual y de la visión cromática. Otros. El empleo prolongado de analgésicos puede provocar cefalea, que no debe tratarse con mayor dosis del fármaco. Excepcionalmente la varicela puede provocar complicaciones graves de las infecciones cutáneas y de los tejidos blandos. Hasta la fecha no se puede descartar el efecto de los AINE en el

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



empeoramiento de estas infecciones. En caso de varicela se recomienda evitar el uso de Ibuprofeno.

- Los AINE pueden enmascarar los síntomas de infecciones concurrentes. Interferencia con las pruebas analíticas. -Tiempo de coagulación (puede prolongarse durante 1 día tras la interrupción del tratamiento) - Concentración sanguínea de glucosa (puede disminuir) - Depuración de creatinina (puede disminuir) - Hematocrito o hemoglobina (pueden disminuir)
- 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 358 mg de sodio por frasco (910 mg de cloruro sódico) por frasco, equivalente al 17,9% de la cantidad máxima diaria recomendada por la OMS de 2 g de sodio para adultos.

Reacciones adversas serias:

Tipo Ram: Ansiedad

Frecuencia: Frecuente poco

Descripción: Ansiedad, agitación.

Tipo Ram: Infección

Frecuencia: Desconocido

Descripción: Exacerbación de inflamaciones relacionadas con infecciones (p.ej., desarrollo de fascitis necrosante), concurrente con el uso de antiinflamatorios no esteroideos. Es posible que esto esté relacionado con el mecanismo de acción del antiinflamatorio no esteroideo.

Tipo Ram: Hipersensibilidad

Frecuencia: Frecuente poco

Descripción: Reacciones de hipersensibilidad, acompañadas de erupción cutánea y prurito, así como ataques de asma (posiblemente acompañados de una disminución en la tensión arterial).

Tipo Ram: Lupus eritematoso sistémico

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Frecuencia: Muy rara

Descripción: Lupus eritematoso sistémico, reacciones de hipersensibilidad graves, edema facial, hinchazón de la lengua, hinchazón de la pared interna de la laringe con constricción de las vías aéreas, respiración dificultosa, palpitaciones, hipotensión y choque potencialmente mortal.

Tipo Ram: Psicosis

Frecuencia: Rara

Descripción: Reacciones psicóticas, nerviosismo, irritabilidad, confusión o desorientación y depresión.

Tipo Ram: Meningitis aseptica

Frecuencia: Muy rara

Descripción: Meningitis aséptica (rigidez de cuello, cefalea, náuseas, vómitos, fiebre o confusión). Los pacientes con trastornos autoinmunitarios (LES, conjuntivopatía mixta) parecen tener una mayor predisposición.

Tipo Ram: Palpitaciones cardiacas

Frecuencia: Muy rara

Descripción: Palpitaciones, fallo cardíaco, infarto de miocardio.

Tipo Ram: Vascular trastorno

Frecuencia: Muy rara

Descripción: Hipertensión arterial

Tipo Ram: Respiratorio, Trastorno

Frecuencia: Muy rara

Descripción: Asma, broncoespasmo, disnea y sibilancias.

Tipo Ram: Ulcera Gastrointestinal

Frecuencia: Frecuente

Descripción: Úlceras gastrointestinales, que pueden ir acompañadas de hemorragia y perforación. Estomatitis ulcerosa, exacerbación de la colitis y la enfermedad de Crohn.

Tipo Ram: Gastritis

Frecuencia: Frecuente poco

Descripción: Gastritis.

Tipo RAM: Colitis hemorragica

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Frecuencia: Rara

Descripción: Estenosis esofágica, exacerbación de la enfermedad diverticular, colitis hemorrágica inespecífica. Si se produce hemorragia gastrointestinal, esta puede provocar anemia y hematemesis.

Tipo Ram: Esofagitis

Frecuencia: Muy rara

Descripción: Esofagitis, pancreatitis, formación de estenosis diafragmáticas intestinales.

Tipo Ram: Ictericia

Frecuencia: Rara

Descripción: Ictericia, disfunción hepática, daño hepático en especial con el tratamiento prolongado, hepatitis aguda.

Tipo Ram: Insuficiencia hepática

Frecuencia: Desconocido

Descripción: Insuficiencia hepática.

Tipo Ram: Eosinofilia

Frecuencia: Desconocido

Descripción: Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS por sus siglas en inglés).

Tipo Ram: Eritema multiforme

Frecuencia: Muy rara

Descripción: Reacciones ampollosas, lo que incluye síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), eritema multiforme, alopecia. Reacciones de fotosensibilidad y vasculitis alérgica. En casos excepcionales, infecciones cutáneas graves y complicaciones de los tejidos blandos en la infección por el virus de la varicela.

Tipo Ram: Rigidez muscular

Frecuencia: Rara

Descripción: Rigidez del cuello.

Tipo Ram: Nefritis Intersticial

Frecuencia: Frecuente poco

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Descripción: Reducción de la excreción urinaria y formación de edemas, en especial en pacientes con hipertensión arterial o insuficiencia renal, síndrome nefrótico y nefritis intersticial, que podría ir acompañada de insuficiencia renal aguda.

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: Hematopoyesis alterada

Frecuencia: Muy rara

Descripción: Alteraciones en la hematopoyesis (anemia, agranulocitosis, leucocitopenia, trombocitopenia y pancitopenia). Los primeros síntomas son fiebre, dolor de garganta, heridas bucales superficiales, síntomas pseudogripales, lasitud grave, hemorragia nasal y hemorragia cutánea.

Tipo Ram: Ansiedad

Frecuencia: Frecuente poco

Descripción: Ansiedad, agitación.

Tipo Ram: Fatiga

Frecuencia: Muy frecuente

Descripción: Fatiga o insomnio, cefalea, mareos.

Tipo Ram: Agitación

Frecuencia: Frecuente poco

Descripción: Insomnio, agitación, irritabilidad o cansancio.

Tipo Ram: Ojos, alteración

Frecuencia: Frecuente poco

Descripción: Alteraciones visuales.

Tipo Ram: Ojos, alteración

Frecuencia: Frecuente poco

Descripción: Alteraciones visuales.

Tipo Ram: Ambliopia

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Frecuencia: Rara
Descripción: Ambliopía tóxica reversible.

Tipo Ram: Vertigo
Frecuencia: Frecuente
Descripción: Vértigo.

Tipo Ram: Acúfenos
Frecuencia: Frecuente poco
Descripción: Acúfenos.

Tipo Ram: Audición Deteriorada
Frecuencia: Rara
Descripción: Trastornos de la audición.

Tipo Ram: Pirosis
Frecuencia: Muy frecuente
Descripción: Pirosis, dolor abdominal, náuseas, vómitos, flatulencia, diarrea, estreñimiento y hemorragia gástrica ligera que puede provocar anemia en casos excepcionales.

Tipo Ram: Erupción cutánea
Frecuencia: Frecuente
Descripción: Erupción cutánea.

Tipo Ram: Urticaria
Frecuencia: Frecuente poco
Descripción: Urticaria, prurito, púrpura (lo que incluye púrpura alérgica), erupción cutánea.

Tipo Ram: Sensación de quemazón
Frecuencia: Frecuente
Descripción: Dolor y sensación de quemazón en el lugar de administración.

Tipo Ram: Hematoma
Frecuencia: Desconocido
Descripción: Reacciones en el lugar de inyección, como hinchazón, hematoma o sangrado.

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

Tipo: Medicamento

Descripción: Otros AINE, incluidos los inhibidores de la COX-2 y los salicilatos Como consecuencia de los efectos sinérgicos, la administración simultánea de dos o más AINE puede aumentar el riesgo de úlceras y hemorragias gastrointestinales. Por tanto, se debe evitar la administración conjunta de ibuprofeno y otros AINE. Por lo general, no se recomienda la administración simultánea de Ibuprofeno y Ácido Acetilsalicílico debido a la posibilidad de que se produzca un aumento de los efectos adversos. Los datos experimentales sugieren que el Ibuprofeno podría inhibir de forma competitiva el efecto de dosis bajas de Ácido Acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma simultánea. Aunque existe cierta incertidumbre sobre la extrapolación de estos datos a la situación clínica, no se puede descartar la posibilidad de que el uso periódico y prolongado de Ibuprofeno pueda reducir el efecto cardioprotector de las dosis bajas de Ácido Acetilsalicílico. No se considera probable que el uso ocasional de Ibuprofeno pueda provocar efectos importantes desde el punto de vista clínico.

Tipo: Medicamento

Descripción: Litio. La administración conjunta de Ibuprofeno y medicamentos que contengan Litio puede aumentar la concentración sérica de Litio, por lo que es necesario comprobar la concentración sérica de Litio.

Tipo: Medicamento

Descripción: "Glucósidos cardiotónicos (digoxina). Los AINE pueden exacerbar el fallo cardíaco, reducir la tasa de filtración glomerular y aumentar las concentraciones plasmáticas de los glucósidos cardiotónicos. Por lo que se recomienda la supervisión de la digoxina en suero.

Tipo: Medicamento

Descripción: Fenitoína Las concentraciones plasmáticas de fenitoína pueden verse aumentadas con el tratamiento simultáneo con Ibuprofeno y, por lo tanto, puede aumentar el riesgo de toxicidad.

Tipo: Medicamento

Descripción: Antihipertensores (diuréticos, IECA, antagonistas de los receptores adrenérgicos β y antagonistas de la angiotensina II. Los diuréticos y los IECA pueden aumentar la nefrotoxicidad de los AINE. Los AINE pueden reducir el efecto de los diuréticos y de otros antihipertensores, lo que incluye los IECA y los bloqueantes de

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



los receptores adrenérgicos β . En el caso de pacientes que presenten una función renal reducida (p. ej., pacientes deshidratados o de edad avanzada con una función renal reducida), el uso simultáneo de un IECA y antagonistas de la angiotensina II con un inhibidor de la ciclooxigenasa puede provocar un mayor deterioro de la función renal y llegar a un fallo renal agudo, que suele ser reversible. Por lo tanto, estas combinaciones únicamente se deben emplear con precaución, especialmente en los pacientes de edad avanzada. Se debe indicar a los pacientes que ingieran una cantidad de líquidos adecuada y se debe considerar la realización de una vigilancia periódica de los parámetros renales inmediatamente después de comenzar el tratamiento simultáneo. La administración simultánea de Ibuprofeno e IECA puede provocar hiperpotasemia.

Tipo: Medicamento

Descripción: Diuréticos ahorradores de potasio. El uso simultáneo puede producir hiperpotasemia (se recomienda la comprobación de la concentración sérica de potasio).

Tipo: Medicamento

Descripción: Captopril. Los estudios experimentales indican que el Ibuprofeno contrarresta el efecto del captopril de aumentar la excreción de sodio.

Tipo: Medicamento

Descripción: Corticosteroides. Aumento del riesgo de ulceración o hemorragia gastrointestinales.

Tipo: Medicamento

Descripción: Antiagregantes plaquetarios (p. ej., clopidogrel y ticlopidina) e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal. No se deben combinar los AINE con ticlopidina, dado el riesgo de un efecto aditivo de la inhibición de la función plaquetaria.

Tipo: Medicamento

Descripción: Metotrexato. Los AINE inhiben la secreción tubular del metotrexato, y se pueden producir determinadas interacciones metabólicas que tienen como resultado una disminución del aclaramiento del metotrexato. La administración de Ibuprofeno en las 24 horas previas o posteriores a la administración de metotrexato puede provocar un aumento de las concentraciones del metotrexato y un aumento de su efecto tóxico. Por tanto, se debe evitar el uso simultáneo de AINE y dosis elevadas de metotrexato

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



además, se debe tener en cuenta el posible riesgo de que se produzcan interacciones con el metotrexato en el tratamiento con dosis bajas, en especial en pacientes que padezcan una insuficiencia renal. Se debe controlar la función renal en el tratamiento combinado.

Tipo: Medicamento

Descripción: "Ciclosporina. El riesgo de que se produzca un daño renal causado por la ciclosporina aumenta con la administración simultánea de determinados antiinflamatorios no esteroideos. Tampoco se puede descartar este efecto en una combinación de ciclosporina e Ibuprofeno.

Tipo: Medicamento

Descripción: Anticoagulantes. Los AINE pueden potenciar el efecto de los anticoagulantes, como la warfarina. En el caso de un tratamiento simultáneo, se recomienda la supervisión del estado de coagulación.

Tipo: Medicamento

Descripción: Sulfonilureas. Los AINE pueden aumentar el efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas. En el caso de un tratamiento simultáneo, se recomienda la supervisión de las concentraciones sanguíneas de glucosa.

Tipo: Medicamento

Descripción: Tacrolimús. Riesgo elevado de nefrotoxicidad.

Tipo: Medicamento

Descripción: Zidovudina. Existen datos indicativos de un aumento del riesgo de hemartrosis y hematomas en pacientes hemofílicos VIH-positivos que han recibido un tratamiento simultáneo con zidovudina e Ibuprofeno. Puede existir un aumento del riesgo de hemotoxicidad durante el uso simultáneo de zidovudina y AINE. Se recomienda efectuar recuentos sanguíneos a las 1-2 semanas de comenzar el uso simultáneo.

Tipo: Medicamento

Descripción: "Probenecid y sulfipirazona Los medicamentos que contienen probenecid o sulfipirazona pueden retrasar la excreción de Ibuprofeno.

Tipo: Medicamento

Descripción: "Quinolonas. Los datos obtenidos en los estudios llevados a cabo en animales indican que los AINE pueden aumentar el riesgo de convulsiones asociadas

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



a las quinolonas. Los pacientes que tomen AINE y quinolonas pueden tener un riesgo mayor de padecer convulsiones.

Tipo: Medicamento

Descripción: Inhibidores de la CYP2C9. La administración simultánea de Ibuprofeno e inhibidores de la CYP2C9 puede aumentar la exposición al Ibuprofeno (sustrato de la CYP2C9). En un estudio llevado a cabo con voriconazol y fluconazol (inhibidores de la CYP2C9) se ha mostrado un aumento de la exposición al S (+)Ibuprofeno del 80-100 % aproximadamente. Cuando se administren simultáneamente inhibidores potentes de la CYP2C9, se debe considerar reducir la dosis de Ibuprofeno, en especial cuando se administren dosis elevadas de Ibuprofeno con voriconazol o fluconazol.

Tipo: Medicamento

Descripción: Mifepristona. Si se emplean AINE en los 8-12 días posteriores a la administración de mifepristona, estos pueden disminuir el efecto de la mifepristona.

Tipo: Medicamento

Descripción: Alcohol. Debe evitarse el uso de Ibuprofeno en personas con un consumo crónico de alcohol (14-20 bebidas/semana o más), dado el aumento del riesgo de aparición de efectos adversos GI importantes, lo que incluye hemorragia.

Tipo: Medicamento

Descripción: Aminoglucósidos. Los AINE pueden disminuir la excreción de los aminoglucósidos y aumentar su toxicidad.

Tipo: Medicamento

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

Dosificación y Grupo etario:

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

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 1

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora complementa el concepto del Acta No. 04 de 2019 SEM, numeral 3.1.6.5., en el sentido de indicar que la información farmacológica es únicamente como se encuentra a continuación y no como aparece en el Acta mencionada:

Composición: Cada mL de solución estéril contiene 4mg de Ibuprofeno

Forma farmacéutica: Solución inyectable

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, a otros AINE o a alguno de los excipientes.
- Antecedentes de broncoespasmo, asma, rinitis, angioedema o urticaria relacionados con la toma de ácido acetilsalicílico (AAS) u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE).
- Enfermedades que conlleven un aumento de la propensión a padecer hemorragias activas, como trombocitopenia.
- Antecedentes de úlcera péptica o hemorragia gastroduodenal recidivantes (pasadas o activas) (dos o más episodios de ulceración o hemorragia demostrados).
- Antecedentes de hemorragia o perforación gastrointestinal relacionadas con un tratamiento previo con AINE.
- Hemorragia cerebrovascular u otro tipo de hemorragia activa.
- Insuficiencia hepática o renal graves.
- Insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la NYHA).

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Deshidratación grave (provocada por vómitos, diarrea o una ingesta de líquidos insuficiente).**
- **Último trimestre del embarazo.**
- **Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass)**

Precauciones y advertencias:

- **Las reacciones adversas se pueden reducir al mínimo mediante la utilización de la dosis eficaz más baja durante el período de tiempo más breve que sea necesario para controlar los síntomas. Se debe evitar el uso simultáneo de ibuprofeno y otros AINE, incluyendo los inhibidores selectivos de la cicloxigenasa-2 (coxibes).**
- **La frecuencia de las reacciones adversas a los AINE aumenta en la población de edad avanzada, en especial, el riesgo de hemorragia y perforación gastrointestinal, que pueden ser mortales. Riesgos gastrointestinales. Se han notificado casos de hemorragia, ulceración o perforación GI, que pueden ser mortales, durante el tratamiento con todos los AINE, con la presencia o no de síntomas de alerta o antecedentes previos de acontecimientos GI graves.**
- **El riesgo de hemorragia, ulceración o perforación GI es superior con el aumento de las dosis de los AINE en pacientes que tengan antecedentes de úlceras, en especial si están complicadas con hemorragia o perforación, así como en la población de edad avanzada. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis más baja disponible. Se debe considerar el tratamiento combinado con agentes protectores (p. ej., misoprostol o inhibidores de la bomba de protones) en estos pacientes, así como en aquellos pacientes que precisen el uso simultáneo de dosis bajas de ácido acetilsalicílico (AAS) o de otros fármacos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal. Los pacientes que presenten antecedentes de una toxicidad GI, en especial la población de edad avanzada, deben notificar cualquier síntoma abdominal inusual que experimenten (especialmente hemorragia GI), sobre todo en las primeras fases del tratamiento.**
- **Debe extremarse la precaución en pacientes que estén recibiendo medicamentos de forma simultánea que puedan aumentar el riesgo de ulceración o hemorragia, como corticoesteroides orales, anticoagulantes como warfarina, inhibidores selectivos de la**

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



recaptación de serotonina o antiagregantes plaquetarios como ácido acetilsalicílico (AAS). Si se produce una hemorragia o una ulceración GI en pacientes que estén recibiendo ibuprofeno, el tratamiento se debe suspender.

- La administración de AINE se debe efectuar con precaución en pacientes que presenten antecedentes de enfermedades gastrointestinales (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), ya que estos trastornos se pueden exacerbar. Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares. Los estudios clínicos sugieren que el uso de ibuprofeno, en especial con dosis elevadas (2400 mg/día), podría asociarse a un pequeño aumento del riesgo de padecer acontecimientos arteriotrombóticos (por ejemplo infarto de miocardio o ictus). En términos generales, los estudios epidemiológicos no sugieren que una dosis baja de ibuprofeno (p. ej. \leq 1200 mg/día) esté relacionada con un aumento del riesgo de acontecimientos arteriotrombóticos. Únicamente se debe tratar con ibuprofeno a pacientes que padezcan una hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva (clase II-III de la NYHA), cardiopatía isquémica establecida, arteriopatía periférica o enfermedad cerebrovascular, después de haberlo evaluado detenidamente, y se deben evitar las dosis elevadas. También se debe efectuar una valoración cuidadosa antes de iniciar el tratamiento prolongado en pacientes que presenten factores de riesgo de acontecimientos cardiovasculares (p. ej. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo), en especial si son necesarias dosis elevadas de ibuprofeno (2400 mg/día).
- Reacciones cutáneas graves. Se han notificado casos muy raros de reacciones cutáneas graves relacionadas con el uso de AINE, algunas de ellas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Parece que los pacientes tienen mayor riesgo de padecer estas reacciones al inicio del tratamiento; en la mayoría de los casos, su aparición ocurre durante el primer mes de tratamiento. Se debe suspender el tratamiento con Ibuprofeno a los primeros síntomas de erupción cutánea, lesiones mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad. Insuficiencia hepática o renal. Ibuprofeno se debe emplear con precaución en pacientes que presenten antecedentes de hepatopatía o nefropatía y, en especial, durante el tratamiento

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



simultáneo con diuréticos, ya que la inhibición de prostaglandinas puede provocar retención de líquidos e insuficiencia renal. Ibuprofeno se debe administrar a estos pacientes con la dosis más baja posible, y se debe supervisar periódicamente la función renal de los pacientes. En caso de existir deshidratación, se debe garantizar una ingesta adecuada de líquidos. Debe extremarse la precaución en pacientes deshidratados, debido por ejemplo a diarrea, ya que la deshidratación podría suponer un factor desencadenante del desarrollo de una insuficiencia renal. El uso periódico de analgésicos, en especial cuando se combinan distintos analgésicos, puede provocar daño renal, además del riesgo de una insuficiencia renal (nefropatía analgésica). Este riesgo es más elevado en los pacientes de edad avanzada y en pacientes con insuficiencia renal, fallo cardíaco, disfunción hepática o en aquellos que estén tomando diuréticos o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). Después de interrumpir el tratamiento con AINE, se suele restablecer la condición inicial del paciente.

- **insuficiencia renal (nefropatía analgésica).** Este riesgo es más elevado en los pacientes de edad avanzada y en pacientes con insuficiencia renal, fallo cardíaco, disfunción hepática o en aquellos que estén tomando diuréticos o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). Después de interrumpir el tratamiento con AINE, se suele restablecer la condición inicial del paciente.
- **cualquier reacción anafiláctica que pueda causar el principio activo o los excipientes.** Se han observado casos muy raros de reacciones de hipersensibilidad (p. ej. choque anafiláctico). El tratamiento se debe interrumpir al primer signo de reacción de hipersensibilidad tras la administración del medicamento, y se debe instaurar el tratamiento sintomático. El personal especializado debe tomar las medidas necesarias desde el punto de vista clínico para tratar los síntomas.
- **Trastornos respiratorios.** Es preciso extremar la precaución cuando se administre este fármaco a pacientes que padezcan o presenten antecedentes previos de asma bronquial, rinitis crónica o alergopatía, ya que se han notificado casos de broncoespasmo, urticaria o angioedema al administrar AINE a esta población de pacientes.

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Efectos hemáticos.** Ibuprofeno puede inhibir temporalmente la función plaquetaria de la sangre (agregación trombocítica), lo que puede provocar un aumento del tiempo de sangrado y el riesgo de hemorragia. Únicamente se debe utilizar Ibuprofeno, con precaución, en pacientes que estén recibiendo IECA para inhibir la agregación plaquetaria.
- **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.
- **El uso de Ibuprofeno en pacientes que padezcan un trastorno congénito del metabolismo de la porfirina (p. ej. porfiria intermitente aguda) debe realizarse únicamente después de haber efectuado una valoración exhaustiva de la relación riesgo/beneficio.** El consumo concomitante de alcohol puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con el principio activo, en especial las relacionadas con el tubo digestivo o el sistema nervioso central.
- **Debe extremarse la precaución en pacientes que padezcan determinadas enfermedades que podrían empeorar:**
 - Que hayan experimentado reacciones alérgicas a otras sustancias, ya que el uso de este medicamento puede aumentar el riesgo de reacciones de hipersensibilidad.
 - Que tengan alergia al polen, pólipos nasales o trastornos respiratorios obstructivos crónicos, ya que aumenta el riesgo de padecer reacciones alérgicas. Estas reacciones se pueden presentar como ataques de asma (también denominada asma analgésica), edema angioneurótico de Quincke o urticaria. Meningitis aséptica. Se han notificado algunos casos de meningitis aséptica en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) por el uso de Ibuprofeno. Aunque es más probable que se generen en pacientes con LES y enfermedades relacionadas del tejido conjuntivo, también se han notificado casos en pacientes sin enfermedad crónica subyacente. Esto debe considerarse al administrar el tratamiento. Efectos oftálmicos. Se han notificado casos de visión borrosa o disminución

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de la visión, escotoma y alteraciones de la visión cromática con el uso oral de Ibuprofeno. Si el paciente desarrolla estos trastornos, se debe suspender la administración de Ibuprofeno y remitir al paciente a examen oftalmológico que incluya pruebas del campo visual y de la visión cromática. Otros. El empleo prolongado de analgésicos puede provocar cefalea, que no debe tratarse con mayor dosis del fármaco. Excepcionalmente la varicela puede provocar complicaciones graves de las infecciones cutáneas y de los tejidos blandos. Hasta la fecha no se puede descartar el efecto de los AINE en el empeoramiento de estas infecciones. En caso de varicela se recomienda evitar el uso de Ibuprofeno.

- Los AINE pueden enmascarar los síntomas de infecciones concurrentes. Interferencia con las pruebas analíticas. -Tiempo de coagulación (puede prolongarse durante 1 día tras la interrupción del tratamiento) - Concentración sanguínea de glucosa (puede disminuir) - Depuración de creatinina (puede disminuir) - Hematocrito o hemoglobina (pueden disminuir)
- 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 358 mg de sodio por frasco (910 mg de cloruro sódico) por frasco, equivalente al 17,9% de la cantidad máxima diaria recomendada por la OMS de 2 g de sodio para adultos.

Reacciones adversas serias:

Tipo Ram: Ansiedad

Frecuencia: Frecuente poco

Descripción: Ansiedad, agitación.

Tipo Ram: Infección

Frecuencia: Desconocido

Descripción: Exacerbación de inflamaciones relacionadas con infecciones (p.ej., desarrollo de fascitis necrosante), concurrente con el uso de antiinflamatorios

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



no esteroideos. Es posible que esto esté relacionado con el mecanismo de acción del antiinflamatorio no esteroideo.

Tipo Ram: Hipersensibilidad

Frecuencia: Frecuente poco

Descripción: Reacciones de hipersensibilidad, acompañadas de erupción cutánea y prurito, así como ataques de asma (posiblemente acompañados de una disminución en la tensión arterial).

Tipo Ram: Lupus eritematoso sistémico

Frecuencia: Muy rara

Descripción: Lupus eritematoso sistémico, reacciones de hipersensibilidad graves, edema facial, hinchazón de la lengua, hinchazón de la pared interna de la laringe con constricción de las vías aéreas, respiración dificultosa, palpitations, hipotensión y choque potencialmente mortal.

Tipo Ram: Psicosis

Frecuencia: Rara

Descripción: Reacciones psicóticas, nerviosismo, irritabilidad, confusión o desorientación y depresión.

Tipo Ram: Meningitis aseptica

Frecuencia: Muy rara

Descripción: Meningitis aséptica (rigidez de cuello, cefalea, náuseas, vómitos, fiebre o confusión). Los pacientes con trastornos autoinmunitarios (LES, conjuntivopatía mixta) parecen tener una mayor predisposición.

Tipo Ram: Palpitaciones cardiacas

Frecuencia: Muy rara

Descripción: Palpitaciones, fallo cardíaco, infarto de miocardio.

Tipo Ram: Vascular trastorno

Frecuencia: Muy rara

Descripción: Hipertensión arterial

Tipo Ram: Respiratorio, Trastorno

Frecuencia: Muy rara

Descripción: Asma, broncoespasmo, disnea y sibilancias.

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tipo Ram: Úlcera Gastrointestinal

Frecuencia: Frecuente

Descripción: Úlceras gastrointestinales, que pueden ir acompañadas de hemorragia y perforación. Estomatitis ulcerosa, exacerbación de la colitis y la enfermedad de Crohn.

Tipo Ram: Gastritis

Frecuencia: Frecuente poco

Descripción: Gastritis.

Tipo RAM: Colitis hemorrágica

Frecuencia: Rara

Descripción: Estenosis esofágica, exacerbación de la enfermedad diverticular, colitis hemorrágica inespecífica. Si se produce hemorragia gastrointestinal, esta puede provocar anemia y hematemesis.

Tipo Ram: Esofagitis

Frecuencia: Muy rara

Descripción: Esofagitis, pancreatitis, formación de estenosis diafragmáticas intestinales.

Tipo Ram: Ictericia

Frecuencia: Rara

Descripción: Ictericia, disfunción hepática, daño hepático en especial con el tratamiento prolongado, hepatitis aguda.

Tipo Ram: Insuficiencia hepática

Frecuencia: Desconocido

Descripción: Insuficiencia hepática.

Tipo Ram: Eosinofilia

Frecuencia: Desconocido

Descripción: Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS por sus siglas en inglés).

Tipo Ram: Eritema multiforme

Frecuencia: Muy rara

Descripción: Reacciones ampollosas, lo que incluye síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), eritema multiforme,

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



alopecia. Reacciones de fotosensibilidad y vasculitis alérgica. En casos excepcionales, infecciones cutáneas graves y complicaciones de los tejidos blandos en la infección por el virus de la varicela.

Tipo Ram: Rigidez muscular

Frecuencia: Rara

Descripción: Rigidez del cuello.

Tipo Ram: Nefritis Intersticial

Frecuencia: Frecuente poco

Descripción: Reducción de la excreción urinaria y formación de edemas, en especial en pacientes con hipertensión arterial o insuficiencia renal, síndrome nefrótico y nefritis intersticial, que podría ir acompañada de insuficiencia renal aguda.

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: Hematopoyesis alterada

Frecuencia: Muy rara

Descripción: Alteraciones en la hematopoyesis (anemia, agranulocitosis, leucocitopenia, trombocitopenia y pancitopenia). Los primeros síntomas son fiebre, dolor de garganta, heridas bucales superficiales, síntomas pseudogripales, lasitud grave, hemorragia nasal y hemorragia cutánea.

Tipo Ram: Ansiedad

Frecuencia: Frecuente poco

Descripción: Ansiedad, agitación.

Tipo Ram: Fatiga

Frecuencia: Muy frecuente

Descripción: Fatiga o insomnio, cefalea, mareos.

Tipo Ram: Agitación

Frecuencia: Frecuente poco

Acta No. 11 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

Descripción: Insomnio, agitación, irritabilidad o cansancio.

Tipo Ram: Ojos, alteración
Frecuencia: Frecuente poco
Descripción: Alteraciones visuales.

Tipo Ram: Ojos, alteración
Frecuencia: Frecuente poco
Descripción: Alteraciones visuales.

Tipo Ram: Ambliopia
Frecuencia: Rara
Descripción: Ambliopía tóxica reversible.

Tipo Ram: Vertigo
Frecuencia: Frecuente
Descripción: Vértigo.

Tipo Ram: Acufenos
Frecuencia: Frecuente poco
Descripción: Acúfenos.

Tipo Ram: Audición Deteriorada
Frecuencia: Rara
Descripción: Trastornos de la audición.

Tipo Ram: Pirosis
Frecuencia: Muy frecuente
Descripción: Pirosis, dolor abdominal, náuseas, vómitos, flatulencia, diarrea, estreñimiento y hemorragia gástrica ligera que puede provocar anemia en casos excepcionales.

Tipo Ram: Erupción cutánea
Frecuencia: Frecuente
Descripción: Erupción cutánea.

Tipo Ram: Urticaria
Frecuencia: Frecuente poco

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Descripción: Urticaria, prurito, púrpura (lo que incluye púrpura alérgica), erupción cutánea.

Tipo Ram: Sensación de quemazón

Frecuencia: Frecuente

Descripción: Dolor y sensación de quemazón en el lugar de administración.

Tipo Ram: Hematoma

Frecuencia: Desconocido

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

Interacciones:

Tipo: Medicamento

Descripción: Otros AINE, incluidos los inhibidores de la COX-2 y los salicilatos. Como consecuencia de los efectos sinérgicos, la administración simultánea de dos o más AINE puede aumentar el riesgo de úlceras y hemorragias gastrointestinales. Por tanto, se debe evitar la administración conjunta de ibuprofeno y otros AINE. Por lo general, no se recomienda la administración simultánea de Ibuprofeno y Ácido Acetilsalicílico debido a la posibilidad de que se produzca un aumento de los efectos adversos. Los datos experimentales sugieren que el Ibuprofeno podría inhibir de forma competitiva el efecto de dosis bajas de Ácido Acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma simultánea. Aunque existe cierta incertidumbre sobre la extrapolación de estos datos a la situación clínica, no se puede descartar la posibilidad de que el uso periódico y prolongado de Ibuprofeno pueda reducir el efecto cardioprotector de las dosis bajas de Ácido Acetilsalicílico. No se considera probable que el uso ocasional de Ibuprofeno pueda provocar efectos importantes desde el punto de vista clínico.

Tipo: Medicamento

Descripción: Litio. La administración conjunta de Ibuprofeno y medicamentos que contengan Litio puede aumentar la concentración sérica de Litio, por lo que es necesario comprobar la concentración sérica de Litio.

Tipo: Medicamento

Descripción: "Glucósidos cardiotónicos (digoxina). Los AINE pueden exacerbar el fallo cardíaco, reducir la tasa de filtración glomerular y aumentar las

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



concentraciones plasmáticas de los glucósidos cardiotónicos. Por lo que se recomienda la supervisión de la digoxina en suero.

Tipo: Medicamento

Descripción: Fenitoína Las concentraciones plasmáticas de fenitoína pueden verse aumentadas con el tratamiento simultáneo con Ibuprofeno y, por lo tanto, puede aumentar el riesgo de toxicidad.

Tipo: Medicamento

Descripción: Antihipertensores (diuréticos, IECA, antagonistas de los receptores adrenérgicos β y antagonistas de la angiotensina II. Los diuréticos y los IECA pueden aumentar la nefrotoxicidad de los AINE. Los AINE pueden reducir el efecto de los diuréticos y de otros antihipertensores, lo que incluye los IECA y los bloqueantes de los receptores adrenérgicos β . En el caso de pacientes que presenten una función renal reducida (p. ej., pacientes deshidratados o de edad avanzada con una función renal reducida), el uso simultáneo de un IECA y antagonistas de la angiotensina II con un inhibidor de la cicloxigenasa puede provocar un mayor deterioro de la función renal y llegar a un fallo renal agudo, que suele ser reversible. Por lo tanto, estas combinaciones únicamente se deben emplear con precaución, especialmente en los pacientes de edad avanzada. Se debe indicar a los pacientes que ingieran una cantidad de líquidos adecuada y se debe considerar la realización de una vigilancia periódica de los parámetros renales inmediatamente después de comenzar el tratamiento simultáneo. La administración simultánea de Ibuprofeno e IECA puede provocar hiperpotasemia.

Tipo: Medicamento

Descripción: Diuréticos ahorradores de potasio. El uso simultáneo puede producir hiperpotasemia (se recomienda la comprobación de la concentración sérica de potasio).

Tipo: Medicamento

Descripción: Captopril. Los estudios experimentales indican que el Ibuprofeno contrarresta el efecto del captopril de aumentar la excreción de sodio.

Tipo: Medicamento

Descripción: Corticosteroides. Aumento del riesgo de ulceración o hemorragia gastrointestinales.

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tipo: Medicamento

Descripción: Antiagregantes plaquetarios (p. ej., clopidogrel y ticlopidina) e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal. No se deben combinar los AINE con ticlopidina, dado el riesgo de un efecto aditivo de la inhibición de la función plaquetaria.

Tipo: Medicamento

Descripción: Metotrexato. Los AINE inhiben la secreción tubular del metotrexato, y se pueden producir determinadas interacciones metabólicas que tienen como resultado una disminución del aclaramiento del metotrexato. La administración de Ibuprofeno en las 24 horas previas o posteriores a la administración de metotrexato puede provocar un aumento de las concentraciones del metotrexato y un aumento de su efecto tóxico. Por tanto, se debe evitar el uso simultáneo de AINE y dosis elevadas de metotrexato además, se debe tener en cuenta el posible riesgo de que se produzcan interacciones con el metotrexato en el tratamiento con dosis bajas, en especial en pacientes que padezcan una insuficiencia renal. Se debe controlar la función renal en el tratamiento combinado.

Tipo: Medicamento

Descripción: "Ciclosporina. El riesgo de que se produzca un daño renal causado por la ciclosporina aumenta con la administración simultánea de determinados antiinflamatorios no esteroideos. Tampoco se puede descartar este efecto en una combinación de ciclosporina e Ibuprofeno.

Tipo: Medicamento

Descripción: Anticoagulantes. Los AINE pueden potenciar el efecto de los anticoagulantes, como la warfarina. En el caso de un tratamiento simultáneo, se recomienda la supervisión del estado de coagulación.

Tipo: Medicamento

Descripción: Sulfonilureas. Los AINE pueden aumentar el efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas. En el caso de un tratamiento simultáneo, se recomienda la supervisión de las concentraciones sanguíneas de glucosa.

Tipo: Medicamento

Descripción: Tacrolimús. Riesgo elevado de nefrotoxicidad.

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tipo: Medicamento

Descripción: Zidovudina. Existen datos indicativos de un aumento del riesgo de hemartrosis y hematomas en pacientes hemofílicos VIH-positivos que han recibido un tratamiento simultáneo con zidovudina e Ibuprofeno. Puede existir un aumento del riesgo de hemotoxicidad durante el uso simultáneo de zidovudina y AINE. Se recomienda efectuar recuentos sanguíneos a las 1-2 semanas de comenzar el uso simultáneo.

Tipo: Medicamento

Descripción: "Probenecid y sulfipirazona Los medicamentos que contienen probenecid o sulfipirazona pueden retrasar la excreción de Ibuprofeno.

Tipo: Medicamento

Descripción: "Quinolonas. Los datos obtenidos en los estudios llevados a cabo en animales indican que los AINE pueden aumentar el riesgo de convulsiones asociadas a las quinolonas. Los pacientes que tomen AINE y quinolonas pueden tener un riesgo mayor de padecer convulsiones.

Tipo: Medicamento

Descripción: Inhibidores de la CYP2C9. La administración simultánea de Ibuprofeno e inhibidores de la CYP2C9 puede aumentar la exposición al Ibuprofeno (sustrato de la CYP2C9). En un estudio llevado a cabo con voriconazol y fluconazol (inhibidores de la CYP2C9) se ha mostrado un aumento de la exposición al S (+)Ibuprofeno del 80-100 % aproximadamente. Cuando se administren simultáneamente inhibidores potentes de la CYP2C9, se debe considerar reducir la dosis de Ibuprofeno, en especial cuando se administren dosis elevadas de Ibuprofeno con voriconazol o fluconazol.

Tipo: Medicamento

Descripción: Mifepristona. Si se emplean AINE en los 8-12 días posteriores a la administración de mifepristona, estos pueden disminuir el efecto de la mifepristona.

Tipo: Medicamento

Descripción: Alcohol. Debe evitarse el uso de Ibuprofeno en personas con un consumo crónico de alcohol (14-20 bebidas/semana o más), dado el aumento del riesgo de aparición de efectos adversos GI importantes, lo que incluye hemorragia.

Acta No. 11 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

Tipo: Medicamento

Descripción: Aminoglucósidos. Los AINE pueden disminuir la excreción de los aminoglucósidos y aumentar su toxicidad.

Tipo: Medicamento

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

Dosificación y Grupo etario:

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

Norma farmacológica: 19.4.0.0.N10

Condición de venta: Con fórmula médica de uso intrahospitalario.

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.

3.1.6.4. LIMICORT 20 mg TABLETAS

Expediente : 20159891

Radicado : 20191011281

Fecha : 08/05/2019

Interesado : Liminal Therapeutics S.A.S

Composición:

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Cada tableta contiene 20mg de Hidrocortisona

Forma farmacéutica:

Tableta

Indicaciones:

Terapia corticosteroide sistémica

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

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

Reacciones adversas serias

Tipo Ram: convulsiones

Frecuencia: desconocido

Descripción: convulsiones

Tipo Ram: suprarrenal, supresion

Frecuencia: desconocido

Descripción: atrofia de la corteza suprarrenal

Tipo Ram: suprarrenal, supresion

Frecuencia: desconocido

Descripción: supresión de la secreción de corticotropina

Tipo Ram: tromboembolismo

Frecuencia: desconocido

Descripción: desordenes tromboembólicos

Tipo Ram: sarcoma de kaposi

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Frecuencia: desconocido

Descripción: sarcoma de kaposi.

Reacciones adversas no serias

Tipo Ram: miopatía

Frecuencia: Desconocido

Descripción: miopatía

Tipo Ram: vertigo

Frecuencia: desconocido

Descripción: vertigo

Tipo Ram: cefalea

Frecuencia: desconocido

Descripción: cefalea

Tipo Ram: tendón de Aquiles, rotura

Frecuencia: desconocido

Descripción: ruptura tendinosa especialmente tendón de Aquiles

Tipo Ram: necrosis aséptica de cabeza de fémur

Frecuencia: desconocido

Descripción: necrosis aséptica de la cabeza del fémur

Tipo Ram: transaminasa se, aumentada

Frecuencia: desconocido

Descripción: incremento de transaminasas

Tipo Ram: pseudotumor cerebral

Frecuencia: desconocido

Descripción: pseudotumor cerebral

Tipo Ram: atrofia muscular

Frecuencia: desconocido

Descripción: atrofia muscular

Interacciones:

Tipo: Medicamento

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

Acta No. 11 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: Niños mayores de 12 años y adultos

Cantidad: 20

Unidad de medida: mg

Cada: 1

Unidad de tiempo: Día(s)

Via de administración: Oral

Indicaciones especiales: Sin indicación especial

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

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

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

3.1.7. ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

3.1.7.1. ELTROXIN® TABLETAS 50 MCG

Expediente : 33370

Radicado : 20181268143

Fecha : 13/03/2019

Interesado : Aspen Colombiana S.A.S

Fabricante : Aspen Bad Oldesloe GMBH

Composición: Cada tableta contiene 0,05563 mg de Levotiroxina Sodica equivalente a Levotiroxina Anhidra

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto de la referencia, con fines de renovación del Registro Sanitario para el producto contemplado en la Resolución 1124 de 2016.

Acta No. 11 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 el estudio dando cumplimiento con lo establecido para productos farmacéutico de estrecho margen terapéutico entre ellos Rangos de aceptación (numeral 7.7 de la resolución 1124 de 2016), por cuanto el estudio allegado no da cumplimiento.

Aclarar cuál es la razón de la diferencia en el t $\frac{1}{2}$ entre el producto de referencia y el producto test. (Folio 476).

Aclarar y explicar el cálculo de determinación del tamaño de la muestra, no se evidencia que se ajustó con el factor para moléculas de estrecho margen terapéutico. Porque al ser utilizadas otras fórmulas como la de Julious se evidencia que el número de sujeto es mucho mayor al presentado por ustedes.

Allegar el tratamiento matemático que se realizará para la determinación y corrección de la línea base. (Con una breve explicación del mismo).

Allegar la determinación de la concentración de Levotiroxina después de la dosis, donde se evidencie el valor basal de Levotiroxina . Tenga en cuenta que debe realizar la corrección en cada periodo de administración. El valor de referencia debe ser obtenido del promedio de tres mediciones de levotiroxina tomadas antes dosificación (es decir, a las 0,5 h, 0,25 h y 0 h antes de la dosis) allegar la evidencia analítica cromatogramas 20% del total obtenido.

Allegar datos primarios sin y con la corrección basal para cada una de las muestras obtenidas en el estudio por cuanto la información allegada presenta un resumen de los resultados obtenidos.

Allegar los resultados de respuesta comparativa de las concentraciones con el producto de referencia de acuerdo a la concentración.

Aclarar cómo fue desarrollado el proceso que soporta los resultados del braketing que presentan por que no se evidencia concluida la información de la concentración superior y menor.

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Allegar la validación con soportes cromatograficos 20% del total de los obtenidos todas las pruebas realizadas)

3.1.7.2. LEVOTIROXINA SÓDICA 100 mcg

Expediente : 20156699
Radicado : 20181267976
Fecha : 27/12/2018
Interesado : Acme Generics LLP
Fabricante : Acme Generics LLP

Composición: Cada tableta contiene 100 mcg de Levotiroxina Sódica

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo / in vitro para el producto de la referencia.

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

Estudio in vivo:

- 1. Allegar el estudio de bioequivalencia completo, lo allegado son apartes del estudio incluidos en forma de anexos.**
- 2. Justificar por qué los parámetros farmacocinéticos no se encuentran dentro del rango de aceptación de bioequivalencia de 90,00 a 111,11%. Lo anterior, en atención a que el principio activo Levotiroxina se encuentra incluido en el listado de principios activos de estrecho margen terapéutico.**
- 3. Justificar el tamaño de muestra y el número de sujetos incluidos en el análisis farmacocinético y estadístico, teniendo en cuenta que se requieren como mínimo 12 sujetos y en el estudio sólo fueron analizados 10. Lo anterior de acuerdo con el que el numeral 7.2.1 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016 que indica: “El número de sujetos a ser reclutados para el estudio debe ser estimado considerando las normas**

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



que se deben cumplir usando un método adecuado [vea, por ejemplo, Julious 2004 (7)]. Además, una serie de individuos adicionales debe ser reclutada y dosificada (y sus muestras analizadas) con base en la tasa de abandonos y retiradas, que a su vez depende del perfil de seguridad y tolerabilidad del IFA. El número de sujetos reclutados siempre debe ser justificado por el cálculo de tamaño de muestra previsto en el protocolo de estudio. Como mínimo se requiere de 12 sujetos”.

- 1. Allegar el artículo científico completo del cual se extrajo el cv intraindividual utilizado en el cálculo del tamaño de la muestra y describir detalladamente cómo se calculó el número de sujetos para el estudio.**
- 2. Allegar la validación completa de la metodología bioanalítica previa al estudio in vivo. Se aclara que ésta debe incluir, además de lo indicado en el folio 669, la prueba de efecto matriz y carry over. Adicionalmente allegar el 20% de los soportes instrumentales de la validación bionalítica.**
- 3. Allegar los resultados y el intervalo de confianza para el parámetro de AUC₀-Inf.**
- 4. Allegar el informe de seguridad que incluya los eventos adversos de producto test y del producto de la referencia y su respectivo análisis.**
- 5. Aclarar por qué no se realizó una monitorización al estudio. Lo anterior, de acuerdo a lo indicado en el formato de presentación.**
- 6. Indicar los materiales de los recipientes que estuvieron en contacto con las soluciones que contenían levotiroxina en el estudio in vivo y en el estudio in vitro.**
- 7. Se recuerda el numeral 7.3.1: que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda por cuanto el lote de producción propuesto es menor de 100.000 unidades.**

Estudio in vitro:

- 1. Allegar la composición cuali-cuantitativa de los productos de levotiroxina 100mcg y levotiroxina 300mcg e indicar si las formulaciones son proporcionales.**
- 2. Aclarar por qué se utilizó un volumen de disolución diferente al establecido en la Resolución 1124 de 2016.**
- 3. Allegar los perfiles de disolución a los pHs 1,2, 4,5, 6,8 (en ausencia de surfactante) y de control de calidad, teniendo en cuenta lo establecido en**

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



el numeral 10.6 de la Resolución 1124 de 2016: *“Una declaración de que el IFA no es soluble en cualquiera de los medios no es suficiente, y deben presentarse los perfiles en ausencia de surfactante. La justificación de la elección y la concentración de surfactante deben ser proporcionadas. La concentración del tensioactivo debe ser tal que el poder discriminatorio de la prueba no se vea comprometido.”*

4. Allegar los soportes instrumentales (20% del total) de los perfiles de disolución.
5. Allegar los certificados de análisis de los lotes con los cuales se realizaron los perfiles de disolución.
6. Allegar la validación de la metodología analítica a los 4 pHs y los correspondientes soportes instrumentales (20% del total). Recuerde que la validación debe ser realizada previo a la realización de los perfiles.

3.1.7.3. HB ONCOPROST® 150 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20060914
Radicado : 20191001200
Fecha : 04/01/2019
Interesado : HB Human Bioscience S.A.S
Fabricante : Geneparm S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 150mg de Bicalutamida

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

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

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

1. Allegar la estabilidad durante el tiempo de almacenamiento de las muestras de los voluntarios, desde que fueron obtenidas (octubre), hasta su cuantificación (diciembre), es decir, 53 días. La estabilidad a largo plazo se realizó solo a 31 días.

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2. **Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia tanto para el producto en estudio como para el de la referencia. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos es de 5%.**
3. **Adjuntar la carta de aprobación del protocolo por parte de un comité de ética certificado. El folio indicado en el formato de presentación no corresponde.**
4. **Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016. Lo allegado corresponde a soportes de años previos a la fecha de realización del estudio por lo cual no serían aceptables.**
5. **Allegar los soportes de las autorizaciones del producto en Austria, Alemania y España que de acuerdo a lo indicado por el interesado en el formato de presentación se comercializan en dichos países.**
6. **Indicar el tamaño del lote con el cual se realizó el estudio y el tamaño del lote industrial. Tenga en cuenta que el numeral 7.3.1 de la Resolución 1124 de 2016 establece que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda cuando el lote de producción propuesto es menor de 100.000 unidades.**
7. **Considerando que el estudio fue realizado en 2010, el interesado debe certificar que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación que puedan alterar la absorción del fármaco, y que el producto de prueba es idéntico al producto farmacéutico que presenta para su registro (numeral 7.8 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016).**

3.1.8 PROTOCOLO DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

3.1.8.1. MYORITMO

Expediente : 20158848
Radicado : 20191031345
Fecha : 21/02/2019
Interesado : Clinica de la Costa Ltda

Composición: Cada mL de solución oral contiene 0.6 mg de Betametildigoxina

Forma farmacéutica: Solución oral

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del protocolo de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

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

1. Justificar desde el punto de vista técnico y de seguridad, el diseño del estudio. Para lo anterior tenga en cuenta lo recomendado en guías internacionales para el principio activo y que corresponde a un medicamento de estrecho margen terapéutico.
2. Justificar la dosis a administrar en el estudio (1mg), teniendo en cuenta la dosis habitual del medicamento. Adicionalmente aclarar la dosis por mL y por gotas y cómo será dosificada esa cantidad.
3. Adjuntar la fuente bibliográfica de la cual se obtuvo el CV intraindividual para la determinación del tamaño muestral. Adicionalmente aclarar por qué se utilizó en la determinación del tamaño muestral el intervalo de 80-125% (folio 18), teniendo en cuenta que por ser de estrecho margen terapéutico, el rango de aceptación es de 90,00-111,11%.
4. Incluir en el consentimiento informado lo siguiente: Justificación y objetivo; los criterios de exclusión e inclusión del protocolo acerca de un seguro médico que cubra posibles lesiones relacionadas con la participación en el estudio clínico; que el sujeto debe entender el Consentimiento Informado antes de firmarlo. Adicionalmente aclarar el término “cucharaditas” en el consentimiento informado, en los exámenes de sangre.
5. Incluir en el protocolo del estudio que las enmiendas al protocolo deben ser radicadas al INVIMA, como lo establece en el parágrafo 1 del artículo 6 de la Resolución 1124 de 2016.
6. Incluir en el protocolo del estudio que los resultados de los estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) deberán ser comunicados al INVIMA cuando estos lleguen a su fin o cuando se abandonen dentro de los 30 días calendario siguiente a la fecha de su finalización o abandono y que esta comunicación debe suscribirse por parte del investigador y radicarse ante el INVIMA.

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



7. Recuerde que el numeral 7.3.1 establece que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda por cuanto el lote de producción propuesto es menor de 100.000 unidades.

3.1.9 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN

- 3.1.9.1 **ADEMPAS® 0.5 mg**
ADEMPAS® 1.0 mg
ADEMPAS® 1.5 mg
ADEMPAS® 2.0 mg
ADEMPAS® 2.5 mg

Expediente : 20061396 / 20071182 / 20071183 / 20071184
Radicado : 20191022556 / 20191022564 / 20191022568 / 20191022572
Fecha : 08/02/2019
Interesado : Bayer S.A

Composición:

Cada tableta recubierta contiene Riociguat 0.5 mg
Cada tableta recubierta contiene Riociguat 1.0 mg
Cada tableta recubierta contiene Riociguat 1.5 mg
Cada tableta recubierta contiene Riociguat 2.0 mg
Cada tableta recubierta contiene Riociguat 2.5 mg
Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

- Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (hptec, grupo 4 de la oms): Adempas está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con HPTEC inoperable, HPTEC persistente o recurrente tras el tratamiento quirúrgico para mejorar la capacidad de ejercicio.
- Hipertensión arterial pulmonar (hap, grupo 1 de la oms): Adempas está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con hap para mejorar la capacidad de ejercicio.

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La eficacia se demostró en pacientes tratados con Riociguat como monoterapia o en combinación con antagonistas de los receptores de la endotelina o prostanoïdes.

Los estudios que demostraron la eficacia incluían de forma predominante a pacientes con clases funcionales ii-iii de la OMS y etiologías de HAP idiopática o hereditaria, o HAP relacionada con enfermedad del tejido conectivo.

Contraindicaciones:

Nuevas contraindicaciones:

- Adempas está contraindicado durante el embarazo.
- La administración conjunta de Adempas con nitratos o con donadores de óxido nítrico (tal como nitrito de amilo) de cualquier forma está contraindicada.
- La administración conjunta de Riociguat con inhibidores de la pde-5 (tales como sildenafil, tadalafil, vardenafil) está contraindicada.
- Adempas está contraindicado en pacientes con hipertensión pulmonar asociada con neumonías intersticiales idiopáticas (PH-IIP).

Precauciones y advertencias:

Inhibidores de la pde-5

- Debe evitarse la administración concomitante de riociguat con inhibidores de la pde-5 (tales como sildenafil, tadalafilo y vardenafilo).
- Aunque el riociguat y los inhibidores de la pde-5 son moduladores del GMPC intracelular con diferentes mecanismos de acción, ambos compuestos son vasodilatadores desde el punto de vista clínico. cuando se elevan los niveles del GMPC al combinar ambas sustancias, cabe esperar un efecto aditivo sobre la presión arterial sistémica.
- En algunos pacientes, el uso concomitante de estas dos clases de fármacos puede reducir la presión arterial de forma significativa, dando lugar a una hipotensión sintomática.

Enfermedad venooclusiva pulmonar

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Los vasodilatadores pulmonares pueden empeorar significativamente el estado cardiovascular de los pacientes con enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP). por consiguiente, no se recomienda la administración de Adempas® a dichos pacientes. en el caso de que aparezcan signos de edema pulmonar, debe considerarse la posibilidad de que exista una evop concomitante, por lo que debe suspenderse el tratamiento con Adempas.

Hemorragia de las vías respiratorias

- En los pacientes con hipertensión pulmonar es más probable que aparezcan hemorragias de las vías respiratorias, especialmente en aquellos que reciben tratamiento con anticoagulantes.
- El riesgo de hemorragias graves o mortales de las vías respiratorias puede aumentar aún más con el tratamiento con adempas, especialmente cuando hay factores de riesgo, tales como episodios recientes de hemoptisis grave, incluidos los episodios tratados por embolización de arterias bronquiales. el profesional encargado debe valorar de forma periódica la relación riesgo-beneficio en cada paciente individual.

Acción vasodilatadora

- Adempas® tiene propiedades vasodilatadoras, que pueden dar lugar a una disminución de la presión arterial. antes de recetar adempas, el médico debe sopesar cuidadosamente si los pacientes con ciertos trastornos subyacentes pueden verse perjudicado por dichos efectos vasodilatadores (p. ej., pacientes tratados con antihipertensivos, o que presentan hipotensión en reposo, hipovolemia, obstrucción severa del flujo del ventrículo izquierdo o disfunción autonómica).

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/grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 06

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nueva dosificación y método de administración

Método de administración

Uso oral

Pauta posológica

Adultos

Inicio del tratamiento

La dosis inicial recomendada es 1.0 mg tres veces al día durante 2 semanas. Los comprimidos deben administrarse tres veces al día, con aproximadamente 6 a 8 horas de diferencia, con o sin alimentos.

La dosis debe aumentarse en intervalos de 2 semanas mediante incrementos de 0.5 mg hasta un máximo de 2.5 mg tres veces al día, si la presión arterial sistólica es ≥ 95 mmHg y el paciente no presenta signos ni síntomas de hipotensión. Si la presión sistólica desciende por debajo de 95 mmHg debe mantenerse la dosis, siempre que el paciente no presente signos ni síntomas de hipotensión. Si en algún momento durante la fase de aumento de la dosis la presión arterial sistólica desciende por debajo de 95 mmHg y el paciente presenta signos o síntomas de hipotensión, la dosis en cuestión deberá reducirse por 0.5 mg 3 v/d.

Dosis de mantenimiento

La dosis individual establecida debe mantenerse, a no ser que aparezcan signos y síntomas de hipotensión. La dosis diaria total máxima de Adempas es de 7.5 mg. En el caso que se omita una dosis, debe continuarse el tratamiento con la dosis siguiente, como estaba previsto.

Si la dosis no se tolera, puede considerarse una reducción de la misma en cualquier momento.

Interrupción del tratamiento

En caso de que tenga que interrumpirse el tratamiento durante 3 días o más, debe reiniciarse el tratamiento con 1 mg tres veces al día durante 2 semanas, y el tratamiento debe continuarse con el régimen de ajuste de la dosis descrito anteriormente.

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Información adicional sobre poblaciones especiales

El ajuste de la dosis individual al inicio del tratamiento permite adaptar la dosis a las necesidades del paciente.

Transición hacia y de Adempas

Discontinuar sildenafil al menos 24 horas antes de administrar Adempas (ver la sección 'Contraindicaciones', 'Interacción farmacodinámica' y 'Eficacia clínica').

Discontinuar tadalafil al menos 48 horas antes de administrar Adempas. Se recomienda el monitoreo de signos y síntomas de hipotensión al iniciar (ver la sección 'Contraindicaciones', 'Interacción farmacodinámica' y 'Eficacia clínica').

Discontinuar Adempas al menos 24 horas antes de administrar un inhibidor de la PDE5. Se recomienda el monitoreo de signos y síntomas de hipotensión al iniciar (ver la sección 'Contraindicaciones', 'interacción farmacodinámica' y 'Eficacia clínica').

Pacientes pediátricos

No se ha estudiado la seguridad ni la eficacia de Adempas en pacientes menores de 18 años. No se dispone de datos. Por consiguiente, no se recomienda la administración de Adempas en pediatría.

Pacientes ancianos

En el caso de los ancianos (≥ 65 años) debe tenerse especial precaución durante el ajuste de la dosis individual.

Pacientes con insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática moderada (grado B de Child-Pugh) presentaron una mayor exposición a Adempas. Debe tenerse precaución especial durante el ajuste de la dosis individual.

Los pacientes con insuficiencia hepática severa (grado C de Child-Pugh) no se han estudiado, por lo que no se recomienda la administración de Adempas a estos pacientes (véase el apartado "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes con insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa (depuración de creatinina entre 80 - 15 mL/min) demostraron una mayor exposición a Adempas. Debe tenerse precaución especial durante el ajuste de la dosis individual.

Los pacientes con depuración de creatinina <15 mL/min o sometidos a diálisis no se han estudiado, por lo que no se recomienda la administración de Adempas a estos pacientes (véase el apartado "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Pacientes con dosis estables de inhibidores potentes de rutas metabólicas múltiples de CYP / glucoproteína-P (gp-P) y de la proteína con resistencia al cáncer de mama (BCRP).

La coadministración de Adempas con inhibidores potentes de rutas metabólicas múltiples de CYP e inhibidores gp-P/BCRP como los azoles antimicóticos (p. ej. ketoconazol, itraconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej. Ritonavir) aumenta la exposición a Adempas (véase el apartado "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). Al iniciar Adempas en pacientes en dosis estables de inhibidores potentes de rutas metabólicas múltiples de CYP y de gp-P/BCRP, considerar una dosis inicial de 0.5 mg, tres veces al día para mitigar el riesgo de hipotensión. Monitorizar signos y síntomas de hipotensión al inicio y durante el tratamiento.

Considerar una reducción de la dosis para pacientes con dosis de Adempas por arriba o iguales a 1.0 mg si el paciente desarrolla signos o síntomas de hipotensión (véanse los apartados "Régimen de la dosis", "Advertencias y precauciones especiales de uso" e "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Tabaquismo

A los pacientes que sean fumadores se les debe recomendar que dejen de fumar. Las concentraciones plasmáticas de riociguat de los fumadores son menores que las de los no fumadores. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de riociguat en pacientes que hayan dejado de fumar o que hayan comenzado a fumar durante el tratamiento (véase el apartado "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Nuevas precauciones o advertencias

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Enfermedad venooclusiva pulmonar

Los vasodilatadores pulmonares pueden empeorar significativamente el estado cardiovascular de los pacientes con enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP). Por consiguiente, no se recomienda la administración de Adempas a dichos pacientes. En el caso de que aparezcan signos de edema pulmonar, debe considerarse la posibilidad de que exista una EVOP concomitante, por lo que debe suspenderse el tratamiento con Adempas.

Hemorragia de las vías respiratorias

En los pacientes con hipertensión pulmonar es más probable que aparezcan hemorragias de las vías respiratorias, especialmente en aquellos que reciben tratamiento con anticoagulantes.

El riesgo de hemorragias graves o mortales de las vías respiratorias puede aumentar aún más con el tratamiento con Adempas, especialmente cuando hay factores de riesgo, tales como episodios recientes de hemoptisis grave, incluidos los episodios tratados por embolización de arterias bronquiales. El profesional encargado debe valorar de forma periódica la relación riesgo-beneficio en cada paciente individual.

Acción vasodilatadora:

Adempas tiene propiedades vasodilatadoras, que pueden dar lugar a una disminución de la presión arterial. Antes de recetar Adempas, el médico debe sopesar cuidadosamente si los pacientes con ciertos trastornos subyacentes pueden verse perjudicados por dichos efectos vasodilatadores (p. ej., pacientes tratados con antihipertensivos, o que presentan hipotensión en reposo, hipovolemia, obstrucción severa del flujo del ventrículo izquierdo o disfunción autonómica).

Uso concomitante con otros medicamentos

El uso concomitante de riociguat con inhibidores potentes de rutas metabólicas múltiples de CYP y gp-P/BCRP, tales como los antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol, itraconazol) o los inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., ritonavir) resulta en un marcado aumento en la exposición al riociguat (véase el apartado "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Evaluar el riesgo-beneficio para cada paciente de manera individual antes de recetar Adempas a pacientes con una dosis estable de inhibidores potentes de rutas metabólicas múltiples de CYP y gp-P/BCRP. Considerar una dosis inicial de 0.5 mg de Adempas, tres veces al día para mitigar el riesgo de hipotensión, Monitorizar los signos y síntomas de hipotensión al inicio y durante el tratamiento y considerar una reducción de la dosis para los pacientes con una dosis de Adempas superior o igual a 1.0 mg si el paciente desarrolla signos o síntomas de hipotensión (véase el apartado “Posología y método de administración” e “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

En pacientes con dosis estables de Adempas, no se recomienda el iniciar un tratamiento con inhibidores potentes de rutas metabólicas múltiples de CYP y gp-P/BCRP ya que no se puede proporcionar una recomendación de posología debido a los limitados datos. Deben considerarse tratamientos alternos.

El uso concomitante de riociguat con inhibidores potentes del CYP1A1, tales como el inhibidor de la tirosina-cinasa, erlotinib, e inhibidores potentes de la gp-P/BCRP, tales como el inmunosupresor ciclosporina A, puede aumentar la exposición al riociguat (véase el apartado "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). Estos fármacos deben utilizarse con precaución. La presión arterial debe vigilarse, y debe considerarse una disminución de la dosis de riociguat.

Grupos de pacientes no estudiados

Adempas no ha sido estudiado con los siguientes grupos de pacientes, por lo que no se recomienda su administración a:

- Pacientes con presión arterial sistólica < 95 mm Hg al inicio del tratamiento
- Pacientes con insuficiencia hepática severa (grado C de Child-Pugh)
- Pacientes con depuración de creatinina < 15 mL/min o sometidos a diálisis”

Nuevas interacciones

Interacciones farmacocinéticas

Efectos de otras sustancias sobre riociguat

Riociguat se elimina principalmente por metabolismo oxidativo mediado por el citocromo P450 (CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2), excreción directa por vía

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



biliar/fecal del fármaco sin cambios y excreción renal del fármaco sin cambios mediante filtración glomerular. A partir de los estudios in vitro se demostró que riociguat era un sustrato para las proteínas de transporte de membranas gp-P/BCRP. Los inhibidores o inductores de estas enzimas o transportadores pueden afectar la exposición a riociguat.

Uso concomitante con inhibidores potentes de rutas metabólicas múltiples de CYP y gp-P/BCRP
Antimicóticos

In vitro, el ketoconazol, clasificado como un potente inhibidor del CYP3A4 y de la glucoproteína P (gp-P), ha demostrado ser un "inhibidor de múltiples vías metabólicas del CYP y gp-P/proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP)" en el metabolismo y la excreción de riociguat. La administración concomitante de 400 mg de ketoconazol una vez al día llevó a un aumento del 150% (con un intervalo hasta el 370%) de la media del ABC de riociguat y a un aumento del 46% de la media de la Cmáx. La vida media terminal aumentó desde 7.3 hasta 9.2 horas, y la depuración corporal total disminuyó desde 6.1 hasta 2.4 L/h.

Al iniciar la terapia de Adempas en pacientes con dosis estables de inhibidores potentes de rutas metabólicas múltiples de CYP y gp-P/BCRP, (p. ej., ketoconazol o itraconazol), considerar una dosis inicial de 0.5 mg de riociguat, tres veces al día para mitigar el riesgo de hipotensión.

Monitorizar los signos y síntomas de hipotensión al inicio y durante el tratamiento. Considerar una reducción de la dosis para los pacientes que estén tomando dosis de Adempas más altas o iguales a 1.0 mg si el paciente desarrolla signos o síntoma de hipotensión (véase el apartado "Posología y método de administración", "Advertencias y precauciones especiales de uso" y "Propiedades Farmacocinéticas").

En pacientes con dosis estables de Adempas, no se recomienda iniciar el tratamiento con inhibidores potentes de rutas metabólicas múltiples de CYP y gp-P/BCRP, ya que no se puede dar una recomendación de posología debidos a los datos limitados. Se deben considerar tratamientos alternativos.

Terapia antirretroviral altamente activa (HAART)

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El abacavir, rilpivirina, efavirenz, ritonavir, cobicistat y elvitegravir inhibieron el CYP1A1 y el metabolismo de riociguat en el orden listado con abacavir como el inhibidor más potente.

Cobicistat, ritonavir, atazanavir y darunavir se clasificaron de manera adicional como inhibidores del CYP3A. Además, el ritonavir mostró inhibición de gp-P.

Se investigó el impacto de la HAART (incluidas diferentes combinaciones abacavir, atazanavir, cobicistat, darunavir, dolutegravir, efavirenz, elvitegravir, emtricitabina, lamivudina, rilpivirina, ritonavir, y tenofovir) en la exposición de riociguat en un estudio dedicado en pacientes con VIH. La administración concomitante de combinaciones de HAART llevó a un aumento de aproximadamente el 20% en la $C_{máx}$ media. Se observó que el perfil de seguridad en pacientes con VIH que tomaban una sola dosis de 0.5 mg riociguat junto con diferentes combinaciones de medicamentos para el VIH utilizados en HAART generalmente fue comparable con otras poblaciones de pacientes.

Al iniciar el tratamiento de Adempas en pacientes con dosis estables de inhibidores de múltiples vías metabólicas del CYP y gp-P, p. ej. Como los contenidos en la terapia de HAART, considerar una dosis inicial de 0.5 mg de riociguat, tres veces al día para mitigar el riesgo de hipotensión.

Monitorizar signos y síntomas de hipotensión al inicio y durante el tratamiento. Considerar una reducción de la dosis para pacientes con dosis de Adempas más altas o iguales a 1.0 mg si el paciente desarrolla signos o síntomas de hipotensión (véase el apartado "Posología y método de administración", "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

En pacientes en dosis estables de Adempas, no se recomienda iniciar el tratamiento con inhibidores potentes de rutas metabólicas múltiples de CYP y gp-P/BCRP, ya que no se puede dar una recomendación de posología debidos a los datos limitados. Se deben considerar tratamientos alternativos.

Uso concomitante con otros inhibidores de CYP y gp-P

Los fármacos que son potentes inhibidores de la gp-P/BCRP, tales como el fármaco inmunosupresor ciclosporina A, deben emplearse con precaución (véase el apartado "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



De las isoformas de CYP recombinantes investigadas in vitro, el CYP1A1 catalizaba de forma más eficaz la formación del metabolito principal de riociguat. La clase de compuestos inhibidores de la tirosina-cinasa se identificó como potentes inhibidores del CYP1A1, de los que erlotinib y gefitinib presentaban la máxima potencia inhibidora in vitro. Por consiguiente, las interacciones entre fármacos mediadas por inhibición del CYP1A1 podrían llevar a un aumento de la exposición al riociguat, especialmente en fumadores. Por consiguiente, los inhibidores potentes del CYP1A1 deben emplearse con precaución (véase el apartado "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Uso concomitante con medicamentos que aumentan el pH gástrico

Riociguat presenta en pH neutro una menor solubilidad que en medio ácido. La administración conjunta de fármacos que aumentan el pH de la zona superior del tubo digestivo puede disminuir la biodisponibilidad oral.

La administración conjunta del antiácido hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio redujo la media del ABC de riociguat en un 34%, y la media de la $C_{máx}$ en un 56% (véase el apartado "Posología y forma de administración"). Los antiácidos deben administrarse por lo menos una hora después de tomar Adempas.

Uso concomitante con inductores del CYP3A4

Bosentán, del que se ha descrito ser un inductor moderado del CYP3A4, llevó a una disminución de las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio de riociguat en pacientes con HAP de un 27% sin que se viese afectada la eficacia de la combinación (véase el apartado "Indicaciones").

El uso concomitante de riociguat con inductores potentes del CYP3A4 (p. ej., fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hierba de San Juan) también puede llevar a una reducción de la concentración plasmática de riociguat.

Efectos de riociguat sobre otras sustancias

Ni riociguat ni su metabolito principal son inhibidores o inductores de las principales isoformas del CYP (incluido el CYP 3A4) o de transportadores (p. ej., gp-P/BCRP) in vitro a las concentraciones plasmáticas terapéuticas.

Riociguat y su principal metabolito demostraron ser potentes inhibidores del CYP1A1 in vitro. Por consiguiente, no se pueden descartar interacciones clínicamente

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



relevantes medicamento-medicamento con la administración conjunta de medicamentos que se eliminan predominantemente por biotransformación mediada por CYP1A1, tales como el erlotinib o el granisetron.

Interacciones farmacodinámicas

Nitratos

Los comprimidos de 2.5 mg de Adempas potenciaron el efecto reductor de la presión arterial de la nitroglicerina sublingual (0.4 mg) administrada 4 y 8 horas después de la ingesta. Por consiguiente, la administración conjunta de Adempas con nitratos o donadores de óxido nítrico (tales como el nitrito de amilo) de cualquier forma está contraindicada (véase el apartado "Contraindicaciones").
Inhibidores de la PDE5.

Los estudios preclínicos en modelos de animales demostraron un efecto aditivo de reducción de la presión arterial sistémica cuando se combinaba riociguat con sildenafil o vardenafil. Al aumentar las dosis se observaron efectos superaditivos sobre la presión arterial sistémica en algunos casos.

En un estudio exploratorio de la interacción con 7 pacientes con HAP tratados de forma estable con sildenafil (20 mg tres veces al día), las dosis únicas de riociguat (0.5 mg y 1 mg de forma secuencial) demostraron tener efectos hemodinámicos aditivos. En este estudio no se investigaron dosis superiores a 1 mg de riociguat.

Se realizó un estudio de combinación de 12 semanas en 18 pacientes con HAP tratados de forma estable con sildenafil (20 mg tres veces al día) y riociguat (de 1.0 mg a 2.5 mg tres veces al día) en comparación con sildenafil solo. En la sección de extensión a largo plazo (no controlado), el uso concomitante de sildenafil y riociguat dio lugar a una elevada tasa de abandonos, debidos principalmente a hipotensión. No se demostró algún efecto clínico favorable de la combinación en la población estudiada.

La administración conjunta de riociguat con inhibidores de la PDE-5 (tales como sildenafil, tadalafil, vardenafil) está contraindicada (véase el apartado "Contraindicaciones").

Warfarina / fenprocumon.

El tratamiento concomitante de riociguat y warfarina no alteró el tiempo de protrombina inducido por el anticoagulante. No se espera que el uso concomitante de

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



riociguat con otros derivados de la cumarina (p. ej., fenprocumon) altere el tiempo de protrombina.

La falta de interacciones farmacocinéticas entre riociguat y el sustrato del CYP2C9 warfarina se demostró in vivo.

Ácido acetilsalicílico

Riociguat no potenció el tiempo de hemorragia causado por el ácido acetilsalicílico ni afectó a la agregación plaquetaria en los humanos.

Alimentos y productos lácteos

No se observaron interacciones clínicamente relevantes con los alimentos.
Información adicional sobre poblaciones especiales

La exposición a riociguat en los fumadores de cigarrillos se reduce en un 50-60%. Por consiguiente, se recomienda a los pacientes que dejen de fumar (véase el apartado "Posología y forma de administración")."

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/grupo etario**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto versión 06**

Nueva dosificación y método de administración

Método de administración

Uso oral

Pauta posológica

Adultos

Inicio del tratamiento

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis inicial recomendada es 1.0 mg tres veces al día durante 2 semanas. Los comprimidos deben administrarse tres veces al día, con aproximadamente 6 a 8 horas de diferencia, con o sin alimentos.

La dosis debe aumentarse en intervalos de 2 semanas mediante incrementos de 0.5 mg hasta un máximo de 2.5 mg tres veces al día, si la presión arterial sistólica es ≥ 95 mmHg y el paciente no presenta signos ni síntomas de hipotensión. Si la presión sistólica desciende por debajo de 95 mmHg debe mantenerse la dosis, siempre que el paciente no presente signos ni síntomas de hipotensión. Si en algún momento durante la fase de aumento de la dosis la presión arterial sistólica desciende por debajo de 95 mmHg y el paciente presenta signos o síntomas de hipotensión, la dosis en cuestión deberá reducirse por 0.5 mg 3 v/d.

Dosis de mantenimiento

La dosis individual establecida debe mantenerse, a no ser que aparezcan signos y síntomas de hipotensión. La dosis diaria total máxima de Adempas es de 7.5 mg. En el caso que se omita una dosis, debe continuarse el tratamiento con la dosis siguiente, como estaba previsto.

Si la dosis no se tolera, puede considerarse una reducción de la misma en cualquier momento.

Interrupción del tratamiento

En caso de que tenga que interrumpirse el tratamiento durante 3 días o más, debe reiniciarse el tratamiento con 1 mg tres veces al día durante 2 semanas, y el tratamiento debe continuarse con el régimen de ajuste de la dosis descrito anteriormente.

Información adicional sobre poblaciones especiales

El ajuste de la dosis individual al inicio del tratamiento permite adaptar la dosis a las necesidades del paciente.

Transición hacia y de Adempas

Discontinuar sildenafil al menos 24 horas antes de administrar Adempas.

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Discontinuar tadalafil al menos 48 horas antes de administrar Adempas. Se recomienda el monitoreo de signos y síntomas de hipotensión al iniciar.

Discontinuar Adempas al menos 24 horas antes de administrar un inhibidor de la PDE5. Se recomienda el monitoreo de signos y síntomas de hipotensión al iniciar.

Pacientes pediátricos

No se ha estudiado la seguridad ni la eficacia de Adempas en pacientes menores de 18 años. No se dispone de datos. Por consiguiente, no se recomienda la administración de Adempas en pediatría.

Pacientes ancianos

En el caso de los ancianos (≥ 65 años) debe tenerse especial precaución durante el ajuste de la dosis individual.

Pacientes con insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática moderada (grado B de Child-Pugh) presentaron una mayor exposición a Adempas. Debe tenerse precaución especial durante el ajuste de la dosis individual.

Los pacientes con insuficiencia hepática severa (grado C de Child-Pugh) no se han estudiado, por lo que no se recomienda la administración de Adempas a estos pacientes.

Pacientes con insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa (depuración de creatinina entre 80 - 15 mL/min) demostraron una mayor exposición a Adempas. Debe tenerse precaución especial durante el ajuste de la dosis individual.

Los pacientes con depuración de creatinina <15 mL/min o sometidos a diálisis no se han estudiado, por lo que no se recomienda la administración de Adempas a estos pacientes.

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes con dosis estables de inhibidores potentes de rutas metabólicas múltiples de CYP / glucoproteína-P (gp-P) y de la proteína con resistencia al cáncer de mama (BCRP).

La coadministración de Adempas con inhibidores potentes de rutas metabólicas múltiples de CYP e inhibidores gp-P/BCRP como los azoles antimicóticos (p. ej. ketoconazol, itraconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej. Ritonavir) aumenta la exposición a Adempas. Al iniciar Adempas en pacientes en dosis estables de inhibidores potentes de rutas metabólicas múltiples de CYP y de gp-P/BCRP, considerar una dosis inicial de 0.5 mg, tres veces al día para mitigar el riesgo de hipotensión. Monitorizar signos y síntomas de hipotensión al inicio y durante el tratamiento.

Considerar una reducción de la dosis para pacientes con dosis de Adempas por arriba o iguales a 1.0 mg si el paciente desarrolla signos o síntomas de hipotensión (véanse los apartados “Régimen de la dosis”, “Advertencias y precauciones especiales de uso” e “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Tabaquismo

A los pacientes que sean fumadores se les debe recomendar que dejen de fumar. Las concentraciones plasmáticas de riociguat de los fumadores son menores que las de los no fumadores. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de riociguat en pacientes que hayan dejado de fumar o que hayan comenzado a fumar durante el tratamiento.

Nuevas precauciones o advertencias

Enfermedad venooclusiva pulmonar

Los vasodilatadores pulmonares pueden empeorar significativamente el estado cardiovascular de los pacientes con enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP). Por consiguiente, no se recomienda la administración de Adempas a dichos pacientes. En el caso de que aparezcan signos de edema pulmonar, debe considerarse la posibilidad de que exista una EVOP concomitante, por lo que debe suspenderse el tratamiento con Adempas.

Hemorragia de las vías respiratorias

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los pacientes con hipertensión pulmonar es más probable que aparezcan hemorragias de las vías respiratorias, especialmente en aquellos que reciben tratamiento con anticoagulantes.

El riesgo de hemorragias graves o mortales de las vías respiratorias puede aumentar aún más con el tratamiento con Adempas, especialmente cuando hay factores de riesgo, tales como episodios recientes de hemoptisis grave, incluidos los episodios tratados por embolización de arterias bronquiales. El profesional encargado debe valorar de forma periódica la relación riesgo-beneficio en cada paciente individual.

Acción vasodilatadora:

Adempas tiene propiedades vasodilatadoras, que pueden dar lugar a una disminución de la presión arterial. Antes de recetar Adempas, el médico debe sopesar cuidadosamente si los pacientes con ciertos trastornos subyacentes pueden verse perjudicados por dichos efectos vasodilatadores (p. ej., pacientes tratados con antihipertensivos, o que presentan hipotensión en reposo, hipovolemia, obstrucción severa del flujo del ventrículo izquierdo o disfunción autonómica).

Uso concomitante con otros medicamentos

El uso concomitante de riociguat con inhibidores potentes de rutas metabólicas múltiples de CYP y gp-P/BCRP, tales como los antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol, itraconazol) o los inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., ritonavir) resulta en un marcado aumento en la exposición al riociguat.

Evaluar el riesgo-beneficio para cada paciente de manera individual antes de recetar Adempas a pacientes con una dosis estable de inhibidores potentes de rutas metabólicas múltiples de CYP y gp-P/BCRP. Considerar una dosis inicial de 0.5 mg de Adempas, tres veces al día para mitigar el riesgo de hipotensión, Monitorizar los signos y síntomas de hipotensión al inicio y durante el tratamiento y considerar una reducción de la dosis para los pacientes con una dosis de Adempas superior o igual a 1.0 mg si el paciente desarrolla signos o síntomas de hipotensión.

En pacientes con dosis estables de Adempas, no se recomienda el iniciar un tratamiento con inhibidores potentes de rutas metabólicas múltiples de CYP y

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



gp-P/BCCRP ya que no se puede proporcionar una recomendación de posología debido a los limitados datos. Deben considerarse tratamientos alternos.

El uso concomitante de riociguat con inhibidores potentes del CYP1A1, tales como el inhibidor de la tirosina-cinasa, erlotinib, e inhibidores potentes de la gp-P/BCRP, tales como el inmunosupresor ciclosporina A, puede aumentar la exposición al riociguat. Estos fármacos deben utilizarse con precaución. La presión arterial debe vigilarse, y debe considerarse una disminución de la dosis de riociguat.

Grupos de pacientes no estudiados

Adempas no ha sido estudiado con los siguientes grupos de pacientes, por lo que no se recomienda su administración a:

- **Pacientes con presión arterial sistólica < 95 mm Hg al inicio del tratamiento**
- **Pacientes con insuficiencia hepática severa (grado C de Child-Pugh)**
- **Pacientes con depuración de creatinina < 15 mL/min o sometidos a diálisis”**

Nuevas interacciones

Interacciones farmacocinéticas

Efectos de otras sustancias sobre riociguat

Riociguat se elimina principalmente por metabolismo oxidativo mediado por el citocromo P450 (CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2), excreción directa por vía biliar/fecal del fármaco sin cambios y excreción renal del fármaco sin cambios mediante filtración glomerular. A partir de los estudios in vitro se demostró que riociguat era un sustrato para las proteínas de transporte de membranas gp-P/BCRP. Los inhibidores o inductores de estas enzimas o transportadores pueden afectar la exposición a riociguat.

Uso concomitante con inhibidores potentes de rutas metabólicas múltiples de CYP y gp-P/BCRP **Antimicóticos**

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



In vitro, el ketoconazol, clasificado como un potente inhibidor del CYP3A4 y de la glucoproteína P (gp-P), ha demostrado ser un "inhibidor de múltiples vías metabólicas del CYP y gp-P/proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP)" en el metabolismo y la excreción de riociguat. La administración concomitante de 400 mg de ketoconazol una vez al día llevó a un aumento del 150% (con un intervalo hasta el 370%) de la media del ABC de riociguat y a un aumento del 46% de la media de la $C_{máx}$. La vida media terminal aumentó desde 7.3 hasta 9.2 horas, y la depuración corporal total disminuyó desde 6.1 hasta 2.4 L/h.

Al iniciar la terapia de Adempas en pacientes con dosis estables de inhibidores potentes de rutas metabólicas múltiples de CYP y gp-P/BCRP, (p. ej., ketoconazol o itraconazol), considerar una dosis inicial de 0.5 mg de riociguat, tres veces al día para mitigar el riesgo de hipotensión.

Monitorizar los signos y síntomas de hipotensión al inicio y durante el tratamiento. Considerar una reducción de la dosis para los pacientes que estén tomando dosis de Adempas más altas o iguales a 1.0 mg si el paciente desarrolla signos o síntoma de hipotensión.

En pacientes con dosis estables de Adempas, no se recomienda iniciar el tratamiento con inhibidores potentes de rutas metabólicas múltiples de CYP y gp-P/BCRP, ya que no se puede dar una recomendación de posología debidos a los datos limitados. Se deben considerar tratamientos alternativos.

Terapia antirretroviral altamente activa (HAART)

El abacavir, rilpivirina, efavirenz, ritonavir, cobicistat y elvitegravir inhibieron el CYP1A1 y el metabolismo de riociguat en el orden listado con abacavir como el inhibidor más potente.

Cobicistat, ritonavir, atazanavir y darunavir se clasificaron de manera adicional como inhibidores del CYP3A. Además, el ritonavir mostró inhibición de gp-P.

Se investigó el impacto de la HAART (incluidas diferentes combinaciones abacavir, atazanavir, cobicistat, darunavir, dolutegravir, efavirenz, elvitegravir, emtricitabina, lamivudina, rilpivirina, ritonavir, y tenofovir) en la exposición de riociguat en un estudio dedicado en pacientes con VIH. La administración concomitante de combinaciones de HAART llevó a un aumento de



aproximadamente el 20% en la Cmáx media. Se observó que el perfil de seguridad en pacientes con VIH que tomaban una sola dosis de 0.5 mg riociguat junto con diferentes combinaciones de medicamentos para el VIH utilizados en HAART generalmente fue comparable con otras poblaciones de pacientes.

Al iniciar el tratamiento de Adempas en pacientes con dosis estables de inhibidores de múltiples vías metabólicas del CYP y gp-P, p. ej. Como los contenidos en la terapia de HAART, considerar una dosis inicial de 0.5 mg de riociguat, tres veces al día para mitigar el riesgo de hipotensión.

Monitorizar signos y síntomas de hipotensión al inicio y durante el tratamiento. Considerar una reducción de la dosis para pacientes con dosis de Adempas más altas o iguales a 1.0 mg si el paciente desarrolla signos o síntomas de hipotensión.

En pacientes en dosis estables de Adempas, no se recomienda iniciar el tratamiento con inhibidores potentes de rutas metabólicas múltiples de CYP y gp-P/BCRP, ya que no se puede dar una recomendación de posología debidos a los datos limitados. Se deben considerar tratamientos alternativos.

Uso concomitante con otros inhibidores de CYP y gp-P

Los fármacos que son potentes inhibidores de la gp-P/BCRP, tales como el fármaco inmunosupresor ciclosporina A, deben emplearse con precaución.

De las isoformas de CYP recombinantes investigadas in vitro, el CYP1A1 catalizaba de forma más eficaz la formación del metabolito principal de riociguat. La clase de compuestos inhibidores de la tirosina-cinasa se identificó como potentes inhibidores del CYP1A1, de los que erlotinib y gefitinib presentaban la máxima potencia inhibidora in vitro. Por consiguiente, las interacciones entre fármacos mediadas por inhibición del CYP1A1 podrían llevar a un aumento de la exposición al riociguat, especialmente en fumadores. Por consiguiente, los inhibidores potentes del CYP1A1 deben emplearse con precaución.

Uso concomitante con medicamentos que aumentan el pH gástrico

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Riociguat presenta en pH neutro una menor solubilidad que en medio ácido. La administración conjunta de fármacos que aumentan el pH de la zona superior del tubo digestivo puede disminuir la biodisponibilidad oral.

La administración conjunta del antiácido hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio redujo la media del ABC de riociguat en un 34%, y la media de la C_{máx.} en un 56%. Los antiácidos deben administrarse por lo menos una hora después de tomar Adempas.

Uso concomitante con inductores del CYP3A4

Bosentán, del que se ha descrito ser un inductor moderado del CYP3A4, llevó a una disminución de las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio de riociguat en pacientes con HAP de un 27% sin que se viese afectada la eficacia de la combinación.

El uso concomitante de riociguat con inductores potentes del CYP3A4 (p. ej., fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hierba de San Juan) también puede llevar a una reducción de la concentración plasmática de riociguat.

Efectos de riociguat sobre otras sustancias

Ni riociguat ni su metabolito principal son inhibidores o inductores de las principales isoformas del CYP (incluido el CYP 3A4) o de transportadores (p. ej., gp-P/BCRP) in vitro a las concentraciones plasmáticas terapéuticas.

Riociguat y su principal metabolito demostraron ser potentes inhibidores del CYP1A1 in vitro. Por consiguiente, no se pueden descartar interacciones clínicamente relevantes medicamento-medicamento con la administración conjunta de medicamentos que se eliminan predominantemente por biotransformación mediada por CYP1A1, tales como el erlotinib o el granisetron.

Interacciones farmacodinámicas

Nitratos

Los comprimidos de 2.5 mg de Adempas potenciaron el efecto reductor de la presión arterial de la nitroglicerina sublingual (0.4 mg) administrada 4 y 8 horas después de la ingesta. Por consiguiente, la administración conjunta de



Adempas con nitratos o donadores de óxido nítrico (tales como el nitrito de amilo) de cualquier forma está contraindicada.

Inhibidores de la PDE5.

Los estudios preclínicos en modelos de animales demostraron un efecto aditivo de reducción de la presión arterial sistémica cuando se combinaba riociguat con sildenafil o vardenafil. Al aumentar las dosis se observaron efectos superaditivos sobre la presión arterial sistémica en algunos casos.

En un estudio exploratorio de la interacción con 7 pacientes con HAP tratados de forma estable con sildenafil (20 mg tres veces al día), las dosis únicas de riociguat (0.5 mg y 1 mg de forma secuencial) demostraron tener efectos hemodinámicos aditivos. En este estudio no se investigaron dosis superiores a 1 mg de riociguat.

Se realizó un estudio de combinación de 12 semanas en 18 pacientes con HAP tratados de forma estable con sildenafil (20 mg tres veces al día) y riociguat (de 1.0 mg a 2.5 mg tres veces al día) en comparación con sildenafil solo. En la sección de extensión a largo plazo (no controlado), el uso concomitante de sildenafil y riociguat dio lugar a una elevada tasa de abandonos, debidos principalmente a hipotensión. No se demostró algún efecto clínico favorable de la combinación en la población estudiada.

La administración conjunta de riociguat con inhibidores de la PDE-5 (tales como sildenafil, tadalafil, vardenafil) está contraindicada.

Warfarina / fenprocumon.

El tratamiento concomitante de riociguat y warfarina no alteró el tiempo de protrombina inducido por el anticoagulante. No se espera que el uso concomitante de riociguat con otros derivados de la cumarina (p. ej., fenprocumon) altere el tiempo de protrombina.

La falta de interacciones farmacocinéticas entre riociguat y el sustrato del CYP2C9 warfarina se demostró in vivo.

Ácido acetilsalicílico



La salud
es de todos

Minsalud

Riociguat no potenció el tiempo de hemorragia causado por el ácido acetilsalicílico ni afectó a la agregación plaquetaria en los humanos.

Alimentos y productos lácteos

**No se observaron interacciones clínicamente relevantes con los alimentos.
Información adicional sobre poblaciones especiales**

La exposición a riociguat en los fumadores de cigarrillos se reduce en un 50-60%. Por consiguiente, se recomienda a los pacientes que dejen de fumar.

3.1.9.2. DOLOFF® 5-325 TABLETAS

Expediente : 20082896
Radicado : 20191013418
Fecha : 25/01/2019
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 5 mg de Bitartrato de Hidrocodona y 325 mg de Acetaminofén

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén se indican para el alivio de dolor moderado hasta moderadamente severo.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones:

Este producto no deberá administrarse en pacientes con hipersensibilidad previa a la hidrocodona o acetaminofén. Los pacientes que conocen como hipersensibles a otros opioides pueden exhibir sensibilidad cruzada a la hidrocodona.

Precauciones:

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



General pacientes de riesgo especial- como con cualquier agente analgésico narcótico, las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén deberían utilizarse con precaución en ancianos o pacientes debilitados y aquellos con impedimento severo de la función hepática o renal, hipotiroidismo, enfermedad de addison, hipertrofia prostática o constricción uretral. Debe seguirse las precauciones recomendadas y la posibilidad de depresión respiratoria debe tenerse presente. Reflejo de la tos - hidrocodona suprime el reflejo de la tos; como con todos los narcóticos, debería tenerse precaución cuando las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén se utilicen en postoperatorios y en pacientes con enfermedad pulmonar.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión LME86742 R1

Nueva dosificación

Doloff® tabletas, es un medicamento para administración en Adultos, a una dosis usual recomendada de 1 tableta vía oral cada 6 horas.

Nuevas contraindicaciones

Precauciones:

Pacientes con hipersensibilidad a otros opioides podrían igualmente presentar hipersensibilidad cruzada con la hidrocodona. Al igual que ocurre con cualquier agente analgésico narcótico, deberá utilizarse con precaución en ancianos o pacientes debilitados y aquellos con impedimento severo de la función hepática o renal, hipotiroidismo, enfermedad de Addison, hipertrofia prostática o constricción uretral. Deben seguirse las precauciones recomendadas y la posibilidad de depresión respiratoria debe tenerse presente.

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La hidrocodona suprime el reflejo de la tos; como con todos los narcóticos, debería tenerse precaución en postoperatorios y en pacientes con enfermedad pulmonar.

Se recomienda advertir a los pacientes / cuidadores que si el paciente es alérgico a cualquiera de sus ingredientes o si desarrolla signos de alergia tales como sarpullido o dificultad para respirar, se debe suspender el tratamiento y acudir de manera inmediata al médico. La hidrocodona, como todos los narcóticos, puede impedir la capacidad mental y/o física requerida para el desempeño de tareas potencialmente peligrosas tales como conducir un auto u operar máquinas; se debe advertir a los pacientes en caso de realizar alguna de estas actividades. El consumo de alcohol y otros depresores del SNC pueden producir una depresión del SNC adictiva, cuando se combinan con este producto, por lo cual debe evitarse la combinación de estas sustancias. Hidrocodona puede generar hábito. Los pacientes deberían tomar el medicamento solamente por el período prescrito, en las cantidades prescritas, y no de forma más frecuente a la ordenada.

En pacientes con enfermedad renal o hepática severa, los efectos de la terapia deben monitorearse con pruebas en serie de control de la función renal y/o hepática.

Los pacientes que reciben otros analgésicos narcóticos, antihistamínicos, anti psicóticos, agentes ansiolíticos u otros depresores del SNC (incluyendo alcohol) de forma concomitante con la hidrocodona, pueden exhibir una depresión del SNC adictiva. Cuando se contempla terapia combinada, la dosis de uno o ambos agentes deben reducirse. El uso de inhibidores de la mao o antidepresivos tricíclicos con preparaciones de hidrocodona puede incrementar el efecto del antidepresivo de la hidrocodona.

El acetaminofén puede producir resultados de ensayos falsos positivos para el ácido 5-hidroxiindolacético urinario. Carcinogénesis, mutagénesis, impedimento de la fertilidad - no se ha llevado a cabo ningún estudio adecuado en animales para determinar si la hidrocodona o el acetaminofén tienen potencial algún potencial para carcinogénesis, mutagénesis, o impedimento de la fertilidad. Bebés que nacieron de madres que habían tomado opioides regularmente antes del parto serán físicamente dependientes. Los signos de abstinencia incluyen irritabilidad y llanto excesivo, temblores, reflejos hiperactivos, tasa respiratoria incrementada, heces incrementadas, estornudos, bostezos, vómito y fiebre. La intensidad del síndrome no siempre se correlaciona con la duración del uso o dosis de opioide materno. No hay un consenso sobre el mejor método de manejo de la abstinencia. Como con todos los narcóticos, la administración de este producto a la madre poco antes del parto puede resultar en

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



algún grado de depresión respiratoria en el neonato, especialmente si se utilizan dosis altas. La seguridad y efectividad en la población pediátrica no se ha establecido.

Uso geriátrico:

Estudios clínicos de las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén no incluyeron suficientes sujetos con edad de 65 y mayores para determinar si responden de forma diferente a los sujetos más jóvenes. Otra experiencia clínica reportada no identificó diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y más jóvenes. En general, la selección de dosis para un paciente anciano debería ser cautelosa, usualmente comenzando en el extremo bajo del rango de dosificación, reflejando la mayor frecuencia de función hepática, renal o cardiaca disminuida, y de enfermedad concomitante u otra terapia con medicamentos.

La hidrocodona y los principales metabolitos del acetaminofén se excretan sustancialmente por el riñón. Así que el riesgo de reacciones tóxicas puede ser mayor en pacientes con función renal impedida debido a la acumulación del compuesto original y/o sus metabolitos en el plasma. Debido a que es más probable que los pacientes ancianos presenten función renal disminuida, debería tenerse cuidado en la selección de dosis y sería útil monitorear la función renal. La hidrocodona puede causar confusión y sobre sedación en los ancianos; en los pacientes ancianos generalmente debería iniciarse con dosis bajas de tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén con monitorización continua.

Advertencias: El acetaminofén se ha asociado con casos de falla hepática aguda, algunas veces resultando en trasplante de hígado y muerte. La mayoría de los casos de daño hepático se asocian con el uso de acetaminofén en dosis que exceden los 4000 mg por día, y frecuentemente involucran más de un producto que contiene acetaminofén. La ingesta excesiva de acetaminofén puede ser intencional para auto infligirse daño o no intencional a medida que los pacientes intentan obtener mayor alivio del dolor o sin conocimiento toman otros productos que contienen acetaminofén. El riesgo de falla hepática aguda es mayor en individuos con enfermedad hepática subyacente y en individuos que ingieren alcohol mientras toman acetaminofén. Se recomienda instruir a los pacientes a buscar acetaminofén o apap o paracetamol en las etiquetas de los empaques y no utilizar más de un producto que contenga acetaminofén. Se debe recomendar a los pacientes buscar atención médica inmediatamente después de la ingesta de más de 4000 mg de acetaminofén por día, aún si se sienten bien. Se han presentado informes post mercadeo de hipersensibilidad y anafilaxis asociados con el uso de acetaminofén. Señales críticas incluyen inflamación de la cara, boca y garganta, dificultad respiratoria, urticaria, rash, prurito y vómito. Se debe indicar al paciente que las tabletas de hidrocodona y

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



acetaminofén deberán ser inmediatamente suspendidas y deberá buscar cuidado médico si experimenta alguno de estos síntomas. La ingesta de dosis altas o pacientes sensibles, la hidrocodona puede producir depresión respiratoria relacionada con la dosis por la acción directa sobre el tallo cerebral centro respiratorio del cuerpo. La hidrocodona también puede afectar el centro que controla el ritmo respiratorio, y puede producir respiración irregular y periódica.

Los efectos depresores respiratorios de los narcóticos y su capacidad para elevar la presión del fluido cerebroespinal pueden aumentarse marcadamente en presencia del daño craneano, otras lesiones intracraneales o un incremento preexistente en la presión intracraneal. Adicionalmente, los narcóticos producen reacciones adversas que pueden enmascarar el curso clínico de pacientes con daños craneanos. La administración de narcóticos puede enmascarar el diagnóstico o curso clínico de pacientes con condiciones abdominales agudas. Mal uso, abuso y desviación de opioides. La hidrocodona se clasifica como una sustancia controlada en la lista III. Los agonistas opioides tienen el potencial de abuso y son buscados por toxicómanos. Además las personas con enfermedades adictivas, están sujetos a desviación. Las tabletas de hidrocodona y acetaminofén se pueden abusar de una manera similar a otros agonistas opioides, de forma legal o ilícita. Esto debería considerarse al prescribir o dispensar el medicamento en situaciones en las cuales el médico o el farmacéutico estén preocupados por el aumento del uso indebido, abuso o desviación.

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

El uso de opioides puede causar insuficiencia suprarrenal.

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

Nuevas reacciones adversas

Se han reportado los siguientes Eventos Adversos con la combinación de Bitartrato de Hidrocodona + Acetaminofén:

Letargo, somnolencia, mareos, náuseas, vómito, dolor abdominal, estreñimiento o diarrea, dificultad al orinar, cefalea, alteraciones del sueño.

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Otros eventos adversos infrecuentes o de rara ocurrencia reportados para cada uno de los fármacos que componen la combinación son:

Acetaminofén:

Alteraciones de la función hepática, incluyendo hepatotoxicidad, dispepsia o malestar abdominal, alteración de la función renal incluyendo falla renal y/o nefropatía o nefrotoxicidad, alteraciones hematológicas (Ej: trombocitopenia), sangrados, reacciones de hipersensibilidad que pueden ir desde reacciones alérgicas en piel (Ej. Urticaria, Rash) hasta severas como shock anafiláctico, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, alteraciones respiratorias (Ej. neumonitis).

Bitartrato de hidrocodona:

Hipotensión, edema periférico, parestesias, síncope, alteraciones dermatológicas (incluyendo prurito), xerostomía, espasmos o dolores musculoesqueléticos y/o articulares, temor, ansiedad, nerviosismo, inquietud, disnea, depresión respiratoria, fatiga, reacciones alérgicas desde nivel de piel hasta anafilácticas, fiebre, rubor, dependencia de tipo fisiológico y/o psicológico incluyendo signos y síntomas asociados con síndrome de abstinencia, confusión, convulsiones, alucinaciones, depresión mental, hiperexcitación paradójica del sistema nervioso central, alteraciones hepáticas y/o hepatotoxicidad, pérdida de apetito, sudoración, taquicardia.

Nuevas interacciones

Interacciones:

Acetaminofén:

Las comidas y el uso concomitante de algunos fármacos (ej. Anticolinérgicos) pueden retardar la absorción del acetaminofén, aunque su biodisponibilidad no se afecta. La eliminación del Acetaminofén puede incrementarse con algunos fármacos anticonvulsivantes (Barbitúricos, Carbamazepina y Fenitoína), pero se considera que este efecto no es clínicamente significativo a las dosis analgésicas usuales del Acetaminofén. Se han reportado sangrados anormales en pacientes recibiendo fármacos antagonistas de la vitamina K, aunque este tipo de interacción aún es motivo de debate.

Hidrocodona:

Se recomienda no consumir bebidas alcohólicas ya que podrían incrementarse los eventos adversos asociados a los opioides. La utilización concomitante con fármacos

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



antidiarreicos y/o anticolinérgicos puede ocasionar estreñimiento severo y/o íleo paralítico. Se ha descrito potenciación severa e impredecible de los inhibidores de la MAO, cuando se utilizan concomitantemente con fármacos opioides. El uso concomitante de Hidrocodona con otros fármacos que tengan efectos depresores sobre el sistema nervioso central podría incrementar sus efectos adversos a este nivel, incluyendo hipotensión, sedación, coma, depresión respiratoria e incluso muerte; algunos ejemplos de fármacos son: ansiolíticos, sedantes, hipnóticos, antidepressivos, algunos fármacos antipsicóticos, algunos fármacos anticonvulsivantes, otros agonistas opioides, relajantes musculares con efectos sedantes, antihistamínicos, entre otros. Se debe tener precaución al administrar concomitantemente con fármacos inhibidores de la citocromo P450 CYP3A4 ya que podría reducirse el metabolismo de la Hidrocodona y en consecuencia incrementar sus concentraciones y eventos adversos; algunos ejemplos de fármacos con acción a este nivel son: amiodarona, atazanavir, darunavir, ritonavir, efavirenz, saquinavir, tamoxifen, quinolonas, macrólidos, fluconazol, fluoxetina, sertralina, itraconazol, ketoconazol, imatinib, indinavir, nifedipina, diltiazem, verapamilo, cloranfenicol, danazol, Jugo de Pomelo o Toronja, entre otros. De manera inversa, fármacos inductores hepáticos (como p. ej. algunos anticonvulsivantes) podrían reducir las concentraciones y por consiguiente la efectividad de la Hidrocodona.

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto Versión LME86742 R1**

Nueva dosificación

Doloff® tabletas, es un medicamento para administración en Adultos, a una dosis usual recomendada de 1 tableta vía oral cada 6 horas.

Nuevas contraindicaciones

Precauciones:

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes con hipersensibilidad a otros opioides podrían igualmente presentar hipersensibilidad cruzada con la hidrocodona. Al igual que ocurre con cualquier agente analgésico narcótico, deberá utilizarse con precaución en ancianos o pacientes debilitados y aquellos con impedimento severo de la función hepática o renal, hipotiroidismo, enfermedad de Addison, hipertrofia prostática o constricción uretral. Deben seguirse las precauciones recomendadas y la posibilidad de depresión respiratoria debe tenerse presente.

La hidrocodona suprime el reflejo de la tos; como con todos los narcóticos, debería tenerse precaución en postoperatorios y en pacientes con enfermedad pulmonar.

Se recomienda advertir a los pacientes / cuidadores que si el paciente es alérgico a cualquiera de sus ingredientes o si desarrolla signos de alergia tales como sarpullido o dificultad para respirar, se debe suspender el tratamiento y acudir de manera inmediata al médico. La hidrocodona, como todos los narcóticos, puede impedir la capacidad mental y/o física requerida para el desempeño de tareas potencialmente peligrosas tales como conducir un auto u operar máquinas; se debe advertir a los pacientes en caso de realizar alguna de estas actividades. El consumo de alcohol y otros depresores del SNC pueden producir una depresión del SNC adictiva, cuando se combinan con este producto, por lo cual debe evitarse la combinación de estas sustancias. Hidrocodona puede generar hábito. Los pacientes deberían tomar el medicamento solamente por el período prescrito, en las cantidades prescritas, y no de forma más frecuente a la ordenada.

En pacientes con enfermedad renal o hepática severa, los efectos de la terapia deben monitorearse con pruebas en serie de control de la función renal y/o hepática.

Los pacientes que reciben otros analgésicos narcóticos, antihistamínicos, anti psicóticos, agentes ansiolíticos u otros depresores del SNC (incluyendo alcohol) de forma concomitante con la hidrocodona, pueden exhibir una depresión del SNC adictiva. Cuando se contempla terapia combinada, la dosis de uno o ambos agentes deben reducirse. El uso de inhibidores de la mao o antidepresivos tricíclicos con preparaciones de hidrocodona puede incrementar el efecto del antidepresivo de la hidrocodona.

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El acetaminofén puede producir resultados de ensayos falsos positivos para el ácido 5-hidroxiindolacético urinario. Carcinogénesis, mutagénesis, impedimento de la fertilidad - no se ha llevado a cabo ningún estudio adecuado en animales para determinar si la hidrocodona o el acetaminofén tienen potencial algún potencial para carcinogénesis, mutagénesis, o impedimento de la fertilidad. Bebés que nacieron de madres que habían tomado opioides regularmente antes del parto serán físicamente dependientes. Los signos de abstinencia incluyen irritabilidad y llanto excesivo, temblores, reflejos hiperactivos, tasa respiratoria incrementada, heces incrementadas, estornudos, bostezos, vómito y fiebre. La intensidad del síndrome no siempre se correlaciona con la duración del uso o dosis de opioide materno. No hay un consenso sobre el mejor método de manejo de la abstinencia. Como con todos los narcóticos, la administración de este producto a la madre poco antes del parto puede resultar en algún grado de depresión respiratoria en el neonato, especialmente si se utilizan dosis altas. La seguridad y efectividad en la población pediátrica no se ha establecido.

Uso geriátrico:

Estudios clínicos de las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén no incluyeron suficientes sujetos con edad de 65 y mayores para determinar si responden de forma diferente a los sujetos más jóvenes. Otra experiencia clínica reportada no identificó diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y más jóvenes. En general, la selección de dosis para un paciente anciano debería ser cautelosa, usualmente comenzando en el extremo bajo del rango de dosificación, reflejando la mayor frecuencia de función hepática, renal o cardíaca disminuida, y de enfermedad concomitante u otra terapia con medicamentos.

La hidrocodona y los principales metabolitos del acetaminofén se excretan sustancialmente por el riñón. Así que el riesgo de reacciones tóxicas puede ser mayor en pacientes con función renal impedida debido a la acumulación del compuesto original y/o sus metabolitos en el plasma. Debido a que es más probable que los pacientes ancianos presenten función renal disminuida, debería tenerse cuidado en la selección de dosis y sería útil monitorear la función renal. La hidrocodona puede causar confusión y sobre sedación en los ancianos; en los pacientes ancianos generalmente debería iniciarse con dosis bajas de tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén con monitorización continua.

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Advertencias: El acetaminofén se ha asociado con casos de falla hepática aguda, algunas veces resultando en trasplante de hígado y muerte. La mayoría de los casos de daño hepático se asocian con el uso de acetaminofén en dosis que exceden los 4000 mg por día, y frecuentemente involucran más de un producto que contiene acetaminofén. La ingesta excesiva de acetaminofén puede ser intencional para auto infligirse daño o no intencional a medida que los pacientes intentan obtener mayor alivio del dolor o sin conocimiento toman otros productos que contienen acetaminofén. El riesgo de falla hepática aguda es mayor en individuos con enfermedad hepática subyacente y en individuos que ingieren alcohol mientras toman acetaminofén. Se recomienda instruir a los pacientes a buscar acetaminofén o apap o paracetamol en las etiquetas de los empaques y no utilizar más de un producto que contenga acetaminofén. Se debe recomendar a los pacientes buscar atención médica inmediatamente después de la ingesta de más de 4000 mg de acetaminofén por día, aún si se sienten bien. Se han presentado informes post mercadeo de hipersensibilidad y anafilaxis asociados con el uso de acetaminofén. Señales críticas incluyen inflamación de la cara, boca y garganta, dificultad respiratoria, urticaria, rash, prurito y vómito. Se debe indicar al paciente que las tabletas de hidrocodona y acetaminofén deberán ser inmediatamente suspendidas y deberá buscar cuidado médico si experimenta alguno de estos síntomas. La ingesta de dosis altas o pacientes sensibles, la hidrocodona puede producir depresión respiratoria relacionada con la dosis por la acción directa sobre el tallo cerebral centro respiratorio del cuerpo. La hidrocodona también puede afectar el centro que controla el ritmo respiratorio, y puede producir respiración irregular y periódica.

Los efectos depresores respiratorios de los narcóticos y su capacidad para elevar la presión del fluido cerebroespinal pueden aumentarse marcadamente en presencia del daño craneano, otras lesiones intracraneales o un incremento preexistente en la presión intracraneal. Adicionalmente, los narcóticos producen reacciones adversas que pueden enmascarar el curso clínico de pacientes con daños craneanos. La administración de narcóticos puede enmascarar el diagnóstico o curso clínico de pacientes con condiciones abdominales agudas. Mal uso, abuso y desviación de opioides. La hidrocodona se clasifica como una sustancia controlada en la lista III. Los agonistas opioides tienen el potencial de abuso y son buscados por toxicómanos. Además las personas con enfermedades adictivas, están sujetos a desviación. Las tabletas de hidrocodona y acetaminofén se pueden abusar de una manera similar a otros agonistas opioides, de forma legal o ilícita. Esto debería considerarse al

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



prescribir o dispensar el medicamento en situaciones en las cuales el médico o el farmacéutico estén preocupados por el aumento del uso indebido, abuso o desviación.

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

El uso de opioides puede causar insuficiencia suprarrenal.

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

Nuevas reacciones adversas

Se han reportado los siguientes Eventos Adversos con la combinación de Bitartrato de Hidrocodona + Acetaminofén:

Letargo, somnolencia, mareos, náuseas, vómito, dolor abdominal, estreñimiento o diarrea, dificultad al orinar, cefalea, alteraciones del sueño.

Otros eventos adversos infrecuentes o de rara ocurrencia reportados para cada uno de los fármacos que componen la combinación son:

Acetaminofén:

Alteraciones de la función hepática, incluyendo hepatotoxicidad, dispepsia o malestar abdominal, alteración de la función renal incluyendo falla renal y/o nefropatía o nefrotoxicidad, alteraciones hematológicas (Ej: trombocitopenia), sangrados, reacciones de hipersensibilidad que pueden ir desde reacciones alérgicas en piel (Ej. Urticaria, Rash) hasta severas como shock anafiláctico, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, alteraciones respiratorias (Ej. neumonitis).

Bitartrato de hidrocodona:

Hipotensión, edema periférico, parestesias, síncope, alteraciones dermatológicas (incluyendo prurito), xerostomía, espasmos o dolores musculoesqueléticos y/o articulares, temor, ansiedad, nerviosismo, inquietud, disnea, depresión respiratoria, fatiga, reacciones alérgicas desde nivel de piel

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hasta anafilácticas, fiebre, rubor, dependencia de tipo fisiológico y/o psicológico incluyendo signos y síntomas asociados con síndrome de abstinencia, confusión, convulsiones, alucinaciones, depresión mental, hiperexcitación paradójica del sistema nervioso central, alteraciones hepáticas y/o hepatotoxicidad, pérdida de apetito, sudoración, taquicardia.

Nuevas interacciones

Interacciones:

Acetaminofén:

Las comidas y el uso concomitante de algunos fármacos (ej. Anticolinérgicos) pueden retardar la absorción del acetaminofén, aunque su biodisponibilidad no se afecta. La eliminación del Acetaminofén puede incrementarse con algunos fármacos anticonvulsivantes (Barbitúricos, Carbamazepina y Fenitoína), pero se considera que este efecto no es clínicamente significativo a las dosis analgésicas usuales del Acetaminofén. Se han reportado sangrados anormales en pacientes recibiendo fármacos antagonistas de la vitamina K, aunque este tipo de interacción aún es motivo de debate.

Hidrocodona:

Se recomienda no consumir bebidas alcohólicas ya que podrían incrementarse los eventos adversos asociados a los opioides. La utilización concomitante con fármacos antidiarreicos y/o anticolinérgicos puede ocasionar estreñimiento severo y/o íleo paralítico. Se ha descrito potenciación severa e impredecible de los inhibidores de la MAO, cuando se utilizan concomitantemente con fármacos opioides. El uso concomitante de Hidrocodona con otros fármacos que tengan efectos depresores sobre el sistema nervioso central podría incrementar sus efectos adversos a este nivel, incluyendo hipotensión, sedación, coma, depresión respiratoria e incluso muerte; algunos ejemplos de fármacos son: ansiolíticos, sedantes, hipnóticos, antidepresivos, algunos fármacos antipsicóticos, algunos fármacos anticonvulsivantes, otros agonistas opioides, relajantes musculares con efectos sedantes, antihistamínicos, entre otros. Se debe tener precaución al administrar concomitantemente con fármacos inhibidores de la citocromo P450 CYP3A4 ya que podría reducirse el metabolismo de la Hidrocodona y en consecuencia incrementar sus concentraciones y eventos adversos; algunos ejemplos de fármacos con acción a este nivel son: amiodarona, atazanavir, darunavir, ritonavir, efavirenz, saquinavir, tamoxifen, quinolonas, macrólidos, fluconazol, fluoxetina, sertralina,

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



itraconazol, ketoconazol, imatinib, indinavir, nifedipina, diltiazem, verapamilo, cloranfenicol, danazol, Jugo de Pomelo o Toronja, entre otros. De manera inversa, fármacos inductores hepáticos (como p. ej. algunos anticonvulsivantes) podrían reducir las concentraciones y por consiguiente la efectividad de la Hidrocodona.

3.1.9.3. REAMPLA®

Expediente : 20145979
Radicado : 20191015381
Fecha : 29/01/2019
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada capsula dura contiene 75 mg de Palbociclib
Cada capsula dura contiene 100 mg de Palbociclib
Cada capsula dura contiene 125 mg de Palbociclib

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Indicado en combinación con tratamiento endocrino para tratar el Cáncer de mama metastásico o avanzado con hormona (HR) positivo, de receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo:

- Con letrozol, como tratamiento inicial, endocrino de base, en mujeres postmenopáusicas.
- Con fulvestrant, en mujeres con progresión de la enfermedad después de Terapia endocrina.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

El uso de preparados que contengan hierba de san juan.

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa lapp o malabsorción de glucosa galactosa no deben tomar este medicamento.

Precauciones y advertencias:

Neutropenia es el evento adverso más frecuente con esta molécula. Si se administra este fármaco durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, debe ser alertada del daño potencial para el feto. Las pacientes que reciben palbociclib no deben amamantar.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión 11.0
- Inserto para Prescribir Versión 11.0

Nueva dosificación

Posología y método de administración

Modificaciones de la dosis

Tabla 1. Modificaciones de las dosis recomendadas para REAMPLA® en caso de eventos adversos

Tabla 2. Manejo y modificación de la dosis de REAMPLA® – Toxicidades Hematológicas

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<p><u>Monitoree los recuentos sanguíneos completos antes del inicio de la terapia con REAMPLA® y al inicio de cada ciclo, así como en el día 15 de los primeros 2 ciclos, y según lo indicado clínicamente.</u></p> <p><u>Para los pacientes que experimentan un máximo de neutropenia de grado 1 o 2 en los primeros 6 ciclos, controlar los recuentos sanguíneos completos para ciclos subsiguientes cada 3 meses, antes del comienzo de un ciclo y según lo indicado clínicamente.</u></p>	
Grado de CTCAE	Modificaciones de la Dosis
Grado 1 o 2	No se requiere ajuste de la dosis.
Grado 3 ^a	<p><u>Día 1 del ciclo:</u> <u>Retener REAMPLA®, hasta recuperación a grado ≤2, repetir monitoreo de conteo sanguíneo completo monitoreando a lo largo de 1 semana. Cuando se recupere a grado ≤2, comenzar el próximo ciclo a la misma dosis.</u></p> <p><u>Día 15 de los primeros 2 ciclos:</u> <u>Si se alcanza grado 3 en el día 15, continúe la administración de REAMPLA a la dosis actual para completar el ciclo y repita conteo sanguíneo completo en el día 22.</u> <u>Si se alcanza grado 4 en el día 22, siga las guías de modificación de dosis para grado 4.</u></p> <p><u>Considere la reducción de dosis en casos de recuperación prolongada (>1 semana) de neutropenia Grado 3 o neutropenia grado 3 recurrente en el día 1 de los ciclos subsiguientes.</u></p>
ANC Grado 3 ^b (<1000 a 500/mm ³) + Fiebre ≥38,5 °C y/o infección	<p><u>En cualquier momento:</u> Suspenda REAMPLA® y no inicie el siguiente ciclo hasta la recuperación al Grado ≤2 (≥1000/mm³). Reanude en la dosis inferior siguiente.</p>
Grado 4 ^a	<p><u>En cualquier momento:</u> Suspenda REAMPLA® y no inicie el siguiente ciclo hasta la recuperación al Grado ≤2, Reanude en la dosis inferior siguiente.</p>

Calificación según CTCAE 4.0. (Grado 1: ANC < LLN – 1500 mm³; Grado 2: ANC 1000 < 1500 mm³; Grado 3: ANC 500 - < 1000 mm³; Grado 4 ANC < 500 mm³)

ANC = recuento absoluto de neutrófilos; CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos.

^a La tabla aplica para todas las reacciones adversas hematológicas excepto linfopenia (a menos que sea asociada con eventos clínicos, p.e. infecciones oportunistas).

^b Grado 1: ANC < LLN – 1500 mm³; Grado 2: ANC 1000 < 1500 mm³; Grado 3: ANC 500 - <

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



1000 mm³; Grado 4 ANC < 500 mm³)

Tabla 3. Manejo y modificación de la dosis de REAMPLA®: Toxicidades no hematológicas

Grado de CTCAE	Modificaciones de la Dosis
Grado 1 o 2	No se requiere ajuste de la dosis.
Toxicidad no hematológica de Grado ≥3 (si persiste a pesar del tratamiento médico)	Suspender hasta que se resuelvan los síntomas y pasen a ser: Grado ≤1 Grado ≤2 (si no es considerado un riesgo de seguridad para el paciente) Reanude en la dosis inferior ante.

Calificación según CTCAE 4.0.

CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos

No se requieren modificaciones de dosis en función de la edad, el sexo o el peso corporal del paciente (vea la Sección 5.2 Propiedades Farmacocinéticas).

Poblaciones Especiales

Población de ancianos: No se requieren ajustes de dosis en pacientes de ≥65 años. (Consulte la Sección 5.2 Propiedades Farmacocinéticas).

Población Pediátrica:

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Deterioro hepático: No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A y B de Child-Pugh). Para pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), la dosis recomendada de REAMPLA® es de 75 mg una vez diariamente en el esquema 3/1 (ver Sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas)

Deterioro renal: No se requiere un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (aclaramiento de creatinina [CrCl] ≥ 15 ml / min). Existen datos insuficientes disponibles en pacientes que requieren hemodiálisis para proporcionar cualquier recomendación de dosificación en esta población de pacientes.”

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

El uso de preparados que contengan hierba de San Juan.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o mala absorción de glucosa galactosa no deben tomar este medicamento

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y Precauciones

Neutropenia

Se ha observado una disminución en los recuentos de neutrófilos en estudios clínicos con REAMPLA®. En los pacientes que recibieron REAMPLA® en combinación con letrozol (Estudio 1 y 2) o fulvestrant (Estudio 3), los recuentos de neutrófilos disminuyeron en Grado 3 y Grado 4 en el 56,1% y el 10,6% de los pacientes, respectivamente.

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de neutropenia de cualquier grado fue de 15 días (12-700 días) y la duración media del grado ≥ 3 de neutropenia fue de 7 días en 3 estudios clínicos aleatorizados.

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Monitoree el hemograma completo antes del inicio de la terapia REAMPLA® y al comienzo de cada ciclo, así como en el día 15 de los primeros 2 ciclos, y según lo indicado clínicamente.

Para los pacientes que experimenten un máximo de neutropenia de Grado 1 o 2 en los primeros 6 ciclos, controle los recuentos sanguíneos completos para los ciclos subsiguientes cada 3 meses, antes del comienzo de un ciclo y según lo indicado clínicamente.

Se recomienda la interrupción de la dosificación, la reducción de la dosis o el retraso en el inicio de los ciclos de tratamiento para los pacientes que desarrollan neutropenia de grado 3 o 4 (ver Sección 4.2, Posología y método de administración, Tabla 2).

Infecciones

Dado que REAMPLA® tiene propiedades mielosupresoras, es posible que predisponga a los pacientes a infecciones.

Se han reportado infecciones a una tasa mayor en pacientes tratados con REAMPLA® más letrozol o fulvestrant (54,7%), en comparación con los pacientes tratados en el grupo comparador correspondiente (36,9%). Infecciones de Grado 3 o 4 ocurrieron en el 4,4% y 0.7% respectivamente, en los pacientes tratados con REAMPLA® en cualquier combinación comparado con los pacientes tratados en los respectivos grupos comparadores (2,5 y 0% respectivamente).

Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de la infección y tratarlos según sea médicamente adecuado (consulte la Sección 4.8 Reacciones adversas).

Los médicos deben informar a los pacientes para que reporten de inmediato cualquier episodio de fiebre que se presente.

Nuevas reacciones adversas

Reacciones adversas

El perfil general de seguridad de REAMPLA® se basa en datos obtenidos de 872 pacientes los cuales recibieron palbociclib en combinación con terapia endocrina (N = 527 en combinación con letrozol y N = 345 en combinación con fulvestrant) en



estudios clínicos aleatorizados en pacientes HR-positivos, HER2. Negativos avanzados o de cáncer de mama metastásico.

Tabla 4. Reacciones Adversas al Medicamento de los Estudios 1 y 2

La Tabla 4 presenta las reacciones adversas a los medicamentos para palbociclib del conjunto de datos agrupados de 3 estudios aleatorios dentro de cada clase de órganos del sistema (SOC) al disminuir la gravedad médica.

Las reacciones adversas a medicamentos más comunes ($\geq 20\%$) de cualquier grado informadas en pacientes que recibieron palbociclib en ensayos clínicos aleatorizados fueron neutropenia, infecciones, leucopenia, fatiga, náuseas, estomatitis, anemia, alopecia y diarrea.

Las reducciones de dosis debidas a cualquier reacción adversa se produjeron en el 34,4% de los pacientes que recibieron REAMPLA en cualquier combinación en estudios clínicos aleatorizados, Estudio 1, Estudio 2 y Estudio 3.

La interrupción permanente asociada con una reacción adversa al medicamento ocurrió en el 4,1% de los pacientes que recibieron REAMPLA en cualquier combinación en ensayos clínicos aleatorizados Estudio 1, Estudio 2 y Estudio 3.

Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 1\%$) en pacientes que recibieron palbociclib más letrozol (Estudio 1 y Estudio 2) fueron infecciones (4,6%) y neutropenia febril (1,3%).

Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 1\%$) en pacientes que recibieron palbociclib más fulvestrant (Estudio 3) fueron infecciones (4,1%), pirexia (1,4%) y neutropenia (1,2%).

Nuevas interacciones

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Palbociclib se metaboliza principalmente por CYP3A y sulfotransferasa (SULT) enzima SULT2A1. In vivo, palbociclib es un inhibidor dependiente del tiempo de CYP3A.

Agentes que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de palbociclib



Efecto de los inhibidores de CYP3A

Los datos de un estudio sobre la interacción fármaco-fármaco (Drug –drug interaction, DDI por sus siglas en inglés) en sujetos sanos indican que la coadministración de múltiples dosis de 200 mg de itraconazol con una dosis única de 125 mg REAMPLA® aumentó la exposición total palbociclib (área bajo la curva, ABCinf) y la exposición pico (Cmax) en aproximadamente un 87% y 34%, respectivamente, en relación a una dosis de 125 mg palbociclib si se administra solo.

Agentes que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de palbociclib

Efecto de los inductores de CYP3A

Los datos de un estudio de DDI en sujetos sanos indican que la coadministración de varias dosis diarias de rifampicina 600-mg con una dosis única de palbociclib 125-mg disminuyó el ABCinf y la C_{máx} de palbociclib en un 85% y un 70%, respectivamente, en relación con una dosis única de palbociclib 125-mg administrado solo.

Efecto de los agentes que reducen el ácido

Los datos de un estudio de DDI en sujetos sanos indicaron que la coadministración de una dosis única de palbociclib con varias dosis de rabeprazol, un inhibidor de la bomba de protones (PPI, por sus siglas en inglés), en sujetos bajo condiciones de estar alimentados, disminuyó la C_{máx} de palbociclib 125 mg en un 41%, pero tuvo un impacto limitado en el ABCinf (disminución del 13%) en comparación con una sola dosis de palbociclib administrado solo.

Dado el efecto reducido en el pH gástrico de los antagonistas del receptor H₂ y los antiácidos locales en comparación con los PPI, en pacientes alimentados, no se presentan efectos clínicos relevantes de PPI, antagonistas del receptor H₂ ni antiácidos locales respecto de la exposición a palbociclib.

Los datos de otro estudio de DDI en sujetos sanos indicaron que la coadministración de una sola dosis de palbociclib con varias dosis de rabeprazol PPI en sujetos en ayunas disminuyó el ABCinf y la C_{máx} de palbociclib 125 mg en un 62% y un 80%, respectivamente, cuando se lo comparó con una sola dosis de palbociclib administrado solo.

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Por lo tanto, REAMPLA® debería administrarse con alimentos (consulte la sección 4.2 Posología y método de administración).

Efecto de REAMPLA® en otros medicamentos

Palbociclib es un inhibidor temporal débil de CYP3A después de una administración de la dosis diaria de 125 mg en estado de equilibrio en seres humanos. En un estudio de interacción fármaco-fármaco en sujetos sanos, la coadministración de midazolam con varias dosis de palbociclib aumentó los valores del ABCinf y la Cmáx de midazolam en un 61% y un 37%, respectivamente, según se lo comparó con la administración de midazolam solo.

In vitro, palbociclib no es un inhibidor de CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ni 2D6, ni es un inductor de CYP1A2, 2B6, 2C8 y 3A4 en concentraciones con relevancia clínica.

Letrozol:

No se encontraron interacciones medicamentosas entre Palbociclib y Letrozol cuando se coadministraban los dos medicamentos.

Fulvestrant: los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama demostraron que no hubo interacción farmacológica clínicamente relevante entre palbociclib y fulvestrant cuando los 2 fármacos se administraron conjuntamente.

Goserelina:

Los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama mostraron que no hubo interacción farmacológica clínicamente relevante entre palbociclib y goserelina cuando los 2 fármacos se administraron conjuntamente.

Tamoxifeno:

Los datos de un estudio de interacción fármaco-fármaco en sujetos masculinos sanos indicaron. Se encontró que las exposiciones del palbociclib eran comparables cuando se coadministraba una sola dosis de palbociclib con varias dosis de tamoxifeno y cuando se administraba exclusivamente palbociclib.

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:

Acta No. 11 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 precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto Versión 11.0**
- **Inserto para Prescribir Versión 11.0**

Nueva dosificación

Posología y método de administración

Modificaciones de la dosis

Tabla 1. Modificaciones de las dosis recomendadas para REAMPLA® en caso de eventos adversos

Nivel de dosis	Dosis
Dosis recomendada	125 mg/día
Primera reducción de dosis	100 mg/día
Segunda reducción de dosis	75 mg/día*

* Si se requiere otra reducción de dosis por debajo de 75 mg/día, interrumpa el tratamiento.

Tabla 2. Manejo y modificación de la dosis de REAMPLA® – Toxicidades Hematológicas

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<p><u>Monitoree los recuentos sanguíneos completos antes del inicio de la terapia con REAMPLA® y al inicio de cada ciclo, así como en el día 15 de los primeros 2 ciclos, y según lo indicado clínicamente.</u></p> <p><u>Para los pacientes que experimentan un máximo de neutropenia de grado 1 o 2 en los primeros 6 ciclos, controlar los recuentos sanguíneos completos para ciclos subsiguientes cada 3 meses, antes del comienzo de un ciclo y según lo indicado clínicamente.</u></p>	
Grado de CTCAE	Modificaciones de la Dosis
Grado 1 o 2	No se requiere ajuste de la dosis.
Grado 3^a	<p><u>Día 1 del ciclo:</u> <u>Retener REAMPLA®, hasta recuperación a grado ≤2, repetir monitoreo de conteo sanguíneo completo monitoreando a lo largo de 1 semana. Cuando se recupere a grado ≤2, comenzar el próximo ciclo a la misma dosis.</u></p> <p><u>Día 15 de los primeros 2 ciclos:</u> <u>Si se alcanza grado 3 en el día 15, continúe la administración de REAMPLA a la dosis actual para completar el ciclo y repita conteo sanguíneo completo en el día 22.</u> <u>Si se alcanza grado 4 en el día 22, siga las guías de modificación de dosis para grado 4.</u></p> <p><u>Considere la reducción de dosis en casos de recuperación prolongada (>1 semana) de neutropenia Grado 3 o neutropenia grado 3 recurrente en el día 1 de los ciclos subsiguientes.</u></p>
ANC Grado 3^b (<1000 a 500/mm³) + Fiebre ≥38,5 °C y/o infección	<p><u>En cualquier momento:</u> Suspenda REAMPLA® y no inicie el siguiente ciclo hasta la recuperación al Grado ≤2 (≥1000/mm³). Reanude en la dosis inferior siguiente.</p>
Grado 4^a	<p><u>En cualquier momento:</u> Suspenda REAMPLA® y no inicie el siguiente ciclo hasta la recuperación al Grado ≤2, Reanude en la dosis inferior siguiente.</p>

Calificación según CTCAE 4.0. (Grado 1: ANC < LLN – 1500 mm³; Grado 2: ANC 1000 < 1500 mm³; Grado 3: ANC 500 - < 1000 mm³; Grado 4 ANC < 500 mm³)

ANC = recuento absoluto de neutrófilos; CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos.

Acta No. 11 de 2019 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



^a La tabla aplica para todas las reacciones adversas hematológicas excepto linfopenia (a menos que sea asociada con eventos clínicos, p.e. infecciones oportunistas).

^b Grado 1: ANC < LLN – 1500 mm³; Grado 2: ANC 1000 < 1500 mm³; Grado 3: ANC 500 - < 1000 mm³; Grado 4 ANC < 500 mm³)

Tabla 3. Manejo y modificación de la dosis de REAMPLA®: Toxicidades no hematológicas

Grado de CTCAE	Modificaciones de la Dosis
Grado 1 o 2	No se requiere ajuste de la dosis.
Toxicidad no hematológica de Grado ≥ 3 (si persiste a pesar del tratamiento médico)	Suspender hasta que se resuelvan los síntomas y pasen a ser: Grado ≤ 1 Grado ≤ 2 (si no es considerado un riesgo de seguridad para el paciente) Reanude en la dosis or siguiente.

Calificación según CTCAE 4.0.

CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos

No se requieren modificaciones de dosis en función de la edad, el sexo o el peso corporal del paciente (vea la Sección 5.2 Propiedades Farmacocinéticas).

Poblaciones Especiales

Población de ancianos: No se requieren ajustes de dosis en pacientes de ≥ 65 años.

Población Pediátrica:

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Deterioro hepático: No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A y B de Child-Pugh). Para pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), la dosis recomendada de REAMPLA® es de 75 mg una vez diariamente en el esquema 3/1.

Deterioro renal: No se requiere un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (aclaramiento de creatinina [CrCl] ≥ 15 ml / min). Existen datos insuficientes disponibles en pacientes que requieren hemodiálisis para proporcionar cualquier recomendación de dosificación en esta población de pacientes.”

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

El uso de preparados que contengan hierba de San Juan.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o mala absorción de glucosa galactosa no deben tomar este medicamento

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y Precauciones

Neutropenia

Se ha observado una disminución en los recuentos de neutrófilos en estudios clínicos con REAMPLA®. En los pacientes que recibieron REAMPLA® en combinación con letrozol (Estudio 1 y 2) o fulvestrant (Estudio 3), los recuentos de neutrófilos disminuyeron en Grado 3 y Grado 4 en el 56,1% y el 10,6% de los pacientes, respectivamente.

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de neutropenia de cualquier grado fue de 15 días (12-700 días) y la duración media del grado ≥ 3 de neutropenia fue de 7 días en 3 estudios clínicos aleatorizados.



Monitoree el hemograma completo antes del inicio de la terapia REAMPLA® y al comienzo de cada ciclo, así como en el día 15 de los primeros 2 ciclos, y según lo indicado clínicamente.

Para los pacientes que experimenten un máximo de neutropenia de Grado 1 o 2 en los primeros 6 ciclos, controle los recuentos sanguíneos completos para los ciclos subsiguientes cada 3 meses, antes del comienzo de un ciclo y según lo indicado clínicamente.

Se recomienda la interrupción de la dosificación, la reducción de la dosis o el retraso en el inicio de los ciclos de tratamiento para los pacientes que desarrollan neutropenia de grado 3 o 4 (Tabla 2).

Infecciones

Dado que REAMPLA® tiene propiedades mielosupresoras, es posible que predisponga a los pacientes a infecciones.

Se han reportado infecciones a una tasa mayor en pacientes tratados con REAMPLA® más letrozol o fulvestrant (54,7%), en comparación con los pacientes tratados en el grupo comparador correspondiente (36,9%). Infecciones de Grado 3 o 4 ocurrieron en el 4,4% y 0.7% respectivamente, en los pacientes tratados con REAMPLA® en cualquier combinación comparado con los pacientes tratados en los respectivos grupos comparadores (2,5 y 0% respectivamente).

Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de la infección y tratarlos según sea médicamente adecuado (consulte la Sección 4.8 Reacciones adversas).

Los médicos deben informar a los pacientes para que reporten de inmediato cualquier episodio de fiebre que se presente.

Nuevas reacciones adversas

El perfil general de seguridad de REAMPLA® se basa en datos obtenidos de 872 pacientes los cuales recibieron palbociclib en combinación con terapia endocrina (N = 527 en combinación con letrozol y N = 345 en combinación con



fulvestrant) en estudios clínicos aleatorizados en pacientes HR-positivos, HER2. Negativos avanzados o de cáncer de mama metastásico.

Tabla 4. Reacciones Adversas al Medicamento de los Estudios 1 y 2

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento ^a
Infecciones e infestaciones	Infecciones ^b
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril Neutropenia ^c Leucopenia ^d Anemia ^e Trombocitopenia ^f
Trastornos oculares	Visión borrosa Aumento de la lagrimación Sequedad ocular
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis ^g Náuseas Diarrea Vómitos
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Erupción ^h Alopecia Sequedad cutánea
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración	Fatiga Astenia Pirexia

a. Los términos preferidos (TP) se listan según MedDRA 17.1.

b. INFECCIONES incluye todos los TP que son parte de la Clasificación por Órganos y Sistemas Infecciones e Infestaciones.

c. NEUTROPENIA incluye los siguientes TP: Neutropenia, Disminución del recuento de neutrófilos.

d. LEUCOPENIA incluye los siguientes TP: Leucopenia, Disminución del recuento de glóbulos blancos.

e. ANEMIA incluye los siguientes TP: Anemia, Disminución de la hemoglobina, Disminución de los hematocritos.

f. TROMBOCITOPENIA incluye los siguientes TP: Trombocitopenia, Disminución del recuento de plaquetas.

La Tabla 4 presenta las reacciones adversas a los medicamentos para palbociclib del conjunto de datos agrupados de 3 estudios aleatorios dentro de cada clase de órganos del sistema (SOC) al disminuir la gravedad médica.



Las reacciones adversas a medicamentos más comunes ($\geq 20\%$) de cualquier grado informadas en pacientes que recibieron palbociclib en ensayos clínicos aleatorizados fueron neutropenia, infecciones, leucopenia, fatiga, náuseas, estomatitis, anemia, alopecia y diarrea.

Las reducciones de dosis debidas a cualquier reacción adversa se produjeron en el 34,4% de los pacientes que recibieron REAMPLA en cualquier combinación en estudios clínicos aleatorizados, Estudio 1, Estudio 2 y Estudio 3.

La interrupción permanente asociada con una reacción adversa al medicamento ocurrió en el 4,1% de los pacientes que recibieron REAMPLA en cualquier combinación en ensayos clínicos aleatorizados Estudio 1, Estudio 2 y Estudio 3. Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 1\%$) en pacientes que recibieron palbociclib más letrozol (Estudio 1 y Estudio 2) fueron infecciones (4,6%) y neutropenia febril (1,3%).

Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 1\%$) en pacientes que recibieron palbociclib más fulvestrant (Estudio 3) fueron infecciones (4,1%), pirexia (1,4%) y neutropenia (1,2%).

Nuevas interacciones

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Palbociclib se metaboliza principalmente por CYP3A y sulfotransferasa (SULT) enzima SULT2A1. In vivo, palbociclib es un inhibidor dependiente del tiempo de CYP3A.

Agentes que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de palbociclib

Efecto de los inhibidores de CYP3A

Los datos de un estudio sobre la interacción fármaco-fármaco (Drug –drug interaction, DDI por sus siglas en inglés) en sujetos sanos indican que la coadministración de múltiples dosis de 200 mg de itraconazol con una dosis única de 125 mg REAMPLA® aumentó la exposición total palbociclib (área bajo la curva, ABCinf) y la exposición pico (Cmax) en aproximadamente un 87% y



34%, respectivamente, en relación a una dosis de 125 mg palbociclib si se administra solo.

Agentes que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de palbociclib

Efecto de los inductores de CYP3A

Los datos de un estudio de DDI en sujetos sanos indican que la coadministración de varias dosis diarias de rifampicina 600-mg con una dosis única de palbociclib 125-mg disminuyó el ABCinf y la C_{máx} de palbociclib en un 85% y un 70%, respectivamente, en relación con una dosis única de palbociclib 125-mg administrado solo.

Efecto de los agentes que reducen el ácido

Los datos de un estudio de DDI en sujetos sanos indicaron que la coadministración de una dosis única de palbociclib con varias dosis de rabeprazol, un inhibidor de la bomba de protones (PPI, por sus siglas en inglés), en sujetos bajo condiciones de estar alimentados, disminuyó la C_{máx} de palbociclib 125 mg en un 41%, pero tuvo un impacto limitado en el ABCinf (disminución del 13%) en comparación con una sola dosis de palbociclib administrado solo.

Dado el efecto reducido en el pH gástrico de los antagonistas del receptor H₂ y los antiácidos locales en comparación con los PPI, en pacientes alimentados, no se presentan efectos clínicos relevantes de PPI, antagonistas del receptor H₂ ni antiácidos locales respecto de la exposición a palbociclib.

Los datos de otro estudio de DDI en sujetos sanos indicaron que la coadministración de una sola dosis de palbociclib con varias dosis de rabeprazol PPI en sujetos en ayunas disminuyó el ABCinf y la C_{máx} de palbociclib 125 mg en un 62% y un 80%, respectivamente, cuando se lo comparó con una sola dosis de palbociclib administrado solo.

Por lo tanto, REAMPLA® debería administrarse con alimentos (consulte la sección 4.2 Posología y método de administración).

Efecto de REAMPLA® en otros medicamentos

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Palbociclib es un inhibidor temporal débil de CYP3A después de una administración de la dosis diaria de 125 mg en estado de equilibrio en seres humanos. En un estudio de interacción fármaco-fármaco en sujetos sanos, la coadministración de midazolam con varias dosis de palbociclib aumentó los valores del ABCinf y la C_{máx} de midazolam en un 61% y un 37%, respectivamente, según se lo comparó con la administración de midazolam solo.

In vitro, palbociclib no es un inhibidor de CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ni 2D6, ni es un inductor de CYP1A2, 2B6, 2C8 y 3A4 en concentraciones con relevancia clínica.

Letrozol:

No se encontraron interacciones medicamentosas entre Palbociclib y Letrozol cuando se coadministraban los dos medicamentos.

Fulvestrant: los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama demostraron que no hubo interacción farmacológica clínicamente relevante entre palbociclib y fulvestrant cuando los 2 fármacos se administraron conjuntamente.

Goserelina:

Los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama mostraron que no hubo interacción farmacológica clínicamente relevante entre palbociclib y goserelina cuando los 2 fármacos se administraron conjuntamente.

Tamoxifeno:

Los datos de un estudio de interacción fármaco-fármaco en sujetos masculinos sanos indicaron. Se encontró que las exposiciones del palbociclib eran comparables cuando se coadministraba una sola dosis de palbociclib con varias dosis de tamoxifeno y cuando se administraba exclusivamente palbociclib.

3.1.9.4 ADVIL MAX

Expediente : 19944048
Radicado : 20181127657 / 20191008325
Fecha : 18/01/2019

Acta No. 11 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 capsula blanda contiene 400 mg de ibuprofeno

Forma farmacéutica: Capsula blanda

Indicaciones:

Analgésico y antipirético.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones: reacciones alérgicas al ibuprofeno, a cualquier otro componente del producto, al ácido acetil salicílico o antiinflamatorios no esteroideos (aínes), broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico, historia previa o actual de úlcera péptica ó duodenal, sangrado gastrointestinal y enfermedad ácido péptica, insuficiencia hepática severa. No administrar durante el tercer trimestre de embarazo. Advertencias y precauciones: suspenda la administración y consulte a su médico si nota una reacción alérgica que incluya: enrojecimiento de la piel, rash o ampollas, si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces negras. Consulte a su médico antes de administrar el medicamento si usted tiene: asma, una enfermedad del corazón, hipertensión, una enfermedad renal, si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (aíne). La administración concomitante con ácido acetil-salicílico aumenta el riesgo de úlcera gastrointestinal y las complicaciones relacionadas. Se recomienda empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por periodos cortos de tiempo. Adminístrese con precaución en mayores de 60 años, pacientes con insuficiencia hepática moderada, cirrosis hepática, insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min). A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte si el dolor empeora o persiste por más de 10 días, o si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días. Manténgase fuera del alcance de los niños. Interacciones: sí está consumiendo otro aíne, anticoagulantes o cualquier otro medicamento, consulte a su médico antes de usar. Si está consumiendo ácido acetilsalicílico para la prevención de un infarto de miocardio (cardioprotector) o un accidente cerebro vascular (acv), preguntar al médico antes de usar este medicamento, debido a que el ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetilsalicílico. Embarazo y lactancia: como con cualquier medicamento, se recomienda consultar al médico antes de usar si está embarazada o lactando. No

Acta No. 11 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





usar durante el tercer trimestre del embarazo. Sobredosis: en caso de sobredosis accidental, discontinuar el uso y consultar para asistencia médica inmediata.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la respuesta al Auto No. 2018012399 emitido mediante el Acta No. 26 de 2018, numeral 3.1.9.5 con el fin de que se aprueben los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para Prescribir Versión 4.0 de enero de 2019 – Documento legal de Labeling (LLD), Advil Max

El interesado indica que la dosificación previamente aprobada se encuentra en el Acta No 47 de 2013, numeral 3.4.12; sin embargo, al revisar el concepto de este numeral la Sala conceptua respecto a contraindicaciones, precauciones y advertencias e Información para Prescribir.

Respecto a la modificación de la dosificación el interesado indica que es la que se encuentra en el Acta No. 04 de 2017, numeral 3.12.1.; sin embargo, no indica como solicita la nueva dosificación o modificación, dado lo anterior se procedio a tomar la información de dosificación de la información para prescribir (folio 41):

- Adultos y niños mayores de 12 años (> a 40 kg): Tome 1 cápsula blanda (líquida) cada 6 a 8 horas, sin exceder de 3 cápsulas blandas (líquidas) (1200 mg de ibuprofeno) en 24 horas.
- Tomar con alimentos, si persiste el dolor por más de 5 días, fiebre por más de 3 días, o empeoran con otros síntomas se debe suspender y consultar. Mayores de 65 años: se debe ajustar la dosis por el médico tratante. Insuficiencia renal, hepática o cardíaca: reducir la dosis. Administrar con precaución y con seguimiento médico.

El interesado indica que las contraindicaciones, precauciones y advertencias previamente aprobadas se encuentran en el Acta No 47 de 2013, numeral 3.4.12.:

- Nuevas contraindicaciones: Reacciones alérgica al ibuprofeno, a cualquier otro componente del producto, al ácido acetil salicílico o antiinflamatorios no

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



esteroides (AINEs), broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico, historia previa o actual de úlcera péptica ó duodenal, sangrado gastrointestinal y enfermedad ácido péptica, insuficiencia hepática severa. No administrar durante el tercer trimestre de embarazo.

- Nuevas Advertencias y Precauciones: Suspenda la administración y consulte a su médico si nota una reacción alérgica que incluya: enrojecimiento de la piel, rash o ampollas si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces negras.
- Consulte a su médico antes de administrar el medicamento si usted tiene: asma, una enfermedad del corazón, hipertensión, una enfermedad renal, si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE). La administración concomitante con ácido acetil-salicílico aumenta el riesgo de úlcera gastrointestinal y las complicaciones relacionadas.
- Se recomienda empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por periodos cortos de tiempo.
- Adminístrese con precaución en mayores de 60 años, pacientes con insuficiencia hepática moderada, cirrosis hepática, insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 mL/min). A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte si el dolor empeora o persiste por más de 10 días, o si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días. Manténgase fuera del alcance de los niños.

El interesado solicita le sean aprobadas las contraindicaciones conceptuadas en el Acta No. 04 de 2017, numeral 3.12.1., que relaciona conceptos previos para productos que contengan ibuprofeno y dexibuprofeno; sin embargo, no indica como solicita la nueva dosificación o modificación, dado lo anterior se procedió a tomar la información de dosificación de la información para prescribir (folio 42):

- Hipersensibilidad al ibuprofeno, a los salicilatos o antiinflamatorios no esteroides. Niños menores de 12 años. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a los AINEs, úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal o cualquier otro sangrado y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. No

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



administrar durante el tercer trimestre de embarazo. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min). Falla cardíaca severa. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario).

El interesado solicita la aprobación de precauciones y advertencias conceptuadas en el Acta No. 11 de 2017, numeral 3.12.1.:

Precauciones y Advertencias

1. Consulte a su médico para que evalúe el riesgo beneficio antes de administrar el medicamento si usted tiene: hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas, así mismo en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos, enfermedad renal, desordenes de la coagulación, alteraciones hematológicas, insuficiencia hepática, cirrosis o enfermedades del tracto gastrointestinal, en particular gastritis o úlcera gástrica o duodenal, colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn. Si Ud. ha sufrido una apoplejía o si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE)
2. El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA), anticoagulantes (por ejemplo warfarina), antiagregantes plaquetarios, corticoides orales o antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) incrementa el riesgo de ulcera gastrointestinal y sus complicaciones. Consulte con su médico si está consumiendo ácido acetilsalicílico o algún otro antiagregante plaquetario para la prevención de un infarto de miocárdico (cardioprotector) o un accidente cerebrovascular (ACV) debido a que el ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetil salicílico. No se recomienda el uso simultáneo de dos antiinflamatorios tipo AINE, por tanto no se recomienda el consumo de ibuprofeno simultáneamente con medicamentos que contengan diclofenac, naproxeno, nimesulide, ketoprofeno, meloxicam, celecoxib y similares.
3. Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales en asociación con la utilización de aines
4. Los aines pueden enmascarar los síntomas de las infecciones.
5. Se ha observado meningitis aséptica con el tratamiento de ibuprofeno, más probable en pacientes con lupus eritematoso sistémico, enfermedad del colágeno, y en pacientes sin patología crónica, se debe tener precaución

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



6. Suspenda la administración y consulte a su médico si nota una reacción que incluya: enrojecimiento de la piel, rash, ampollas, si presenta vomito con sangre, sangre en las heces o heces negras, dolor de cabeza o dolor abdominal, algunas de estas reacciones pueden ser mortales.

Los pacientes con antecedentes de alergia al ácido acetil salicílico o a otros AINE tienen mayor riesgo de ser alérgicos al ibuprofeno.

En algunos pacientes se recomienda usar un medicamento adicional para disminuir el riesgo de ulceración y sangrado digestivos.

7. El riesgo de ulceración y sangrado del tubo digestivo se incrementa con las dosis más altas o con el consumo simultáneo de dos AINEs por tanto se debe empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, así como mayor riesgo de daño de la función renal. El riesgo de daño renal con ibuprofeno se incrementa en pacientes deshidratados o que tengan alteración de la función renal, hepática o cardíaca, o que consuman de ciertos medicamentos. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por cortos periodos de tiempo.

8. Si usted tiene 60 años de edad o más consulte a su médico antes de utilizar, los pacientes de mayor edad tienen mayor riesgo de reacciones adversas más severas.

9. A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte si el dolor empeora o persiste por más de 10 días, o si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días. Los pacientes que consuman ibuprofeno por tiempo prolongado deben realizarse periódicamente exámenes para evaluar las funciones renal, hepática, hematológica y cardiovascular. Manténgase fuera del alcance de los niños.

10. Evite tomar este producto con el consumo excesivo de alcohol (3 o más bebidas al día)

11. Se recomienda utilizarlo solo si es estrictamente necesario durante los dos primeros trimestre de embarazo o en la lactancia. El ibuprofeno está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo. Pregunte a su médico antes de usar si usted está embarazada o lactando.

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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

4.1. Indicaciones terapéuticas:

Analgésico y antipirético.

4.1.1. Descripción:

La tecnología líquida de Advil Max contenida en una sola cápsula, provee alivio rápido de los dolores moderados a fuertes. Advil Max es un analgésico no narcótico que proporciona alivio temporal de los dolores moderados a fuertes de:

- Cabeza
- Espalda
- Muscular
- Asociados al resfriado común
- Cabeza asociados a migraña
- Articular
- Cólico menstrual
- Dental

Alivio de dolores severos hasta por 8 horas en 1 cápsula. Dolor prolongado y severo.

El interesado solicita le sean aprobadas las reacciones adversas conceptuadas en el Acta No. 08 de 2016, numeral 3.16.9, que relaciona conceptos previos para productos con principio ibuprofeno 200 mg, 400 mg de ibuprofeno capsula, tableta, granulado. El interesado no indica como solicita las nuevas reacciones adversas, dado lo anterior se procedió a tomar la información de dosificación de la información para prescribir (folio 44):

Efectos indeseables:

(Información obligatoria para profesionales de la salud únicamente)

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los siguientes efectos pueden estar asociados al ibuprofeno y están listados de acuerdo al sistema de órganos correspondiente:

- **Sangre y sistema linfático:**

Agranulocitosis, anemia, anemia aplásica, anemia hemolítica, leucopenia y trombocitopenia.

- **Cardíaco:**

Falla cardiaca, infarto de miocardio, angina de pecho.

- **Oído y laberinto:**

Tinnitus y vértigo.

- **Ojos:**

Alteraciones visuales.

- **Gastrointestinal:**

Dolor abdominal, distensión abdominal, enfermedad de Crohn, colitis, constipación, diarrea, dispepsia, flatulencia, gastritis, hemorragia gastrointestinal, perforación gastrointestinal, úlcera gastrointestinal, hematemesis, melena, ulceración en la boca, náusea, dolor abdominal alto y vómito.

- **General y sitio de administración:**

Edema, hinchazón y edema periférico.

- **Hepático:**

Trastornos hepáticos, función hepática anormal, hepatitis e ictericia.

- **Sistema inmune:**

Hipersensibilidad, reacción anafiláctica.

- **Infecciones e infestaciones:**

Meningitis aséptica, meningitis.

- **Resultados de laboratorio:**

Disminución en el hematocrito y disminución en la hemoglobina.

- **Sistema nervioso:**

Mareo, cefalea, accidente cerebrovascular.

- **Psiquiátrico:**

Nerviosismo.

- **Renal y urinario:**

Hematuria, nefritis intersticial, falla renal, síndrome nefrótico, proteinuria, y necrosis papilar renal.

- **Respiratorio, tórax y mediastino:**

Asma, broncoespasmo, disnea y sibilancias.

- **Piel y tejido subcutáneo:**

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Edema angioneurótico, dermatitis bullosa, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, edema facial, rash, rash máculo-papular, prurito, púrpura, síndrome de Stevens-Johnson y urticaria.

- Vascular:
Hipertensión.

El interesado solicita le sean aprobadas las interacciones conceptuadas en el Acta No. 08 de 2016, numeral 3.16.9, que relaciona conceptos previos para productos con principio ibuprofeno 200 mg, 400 mg de ibuprofeno capsula, tableta, granulado. El interesado no indica como solicita las nuevas interacciones, dado lo anterior se procedió a tomar la información de dosificación de la información para prescribir (folio 43):

Sí está consumiendo otro AINE, anticoagulantes o cualquier otro medicamento, consulte a su médico antes de usar. Si está consumiendo ácido acetilsalicílico para la prevención de un infarto de miocardio (cardioprotector) o un accidente cerebrovascular (ACV), preguntar al médico antes de usar este medicamento, debido a que el ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetilsalicílico.

Se requiere precaución cuando el ibuprofeno se combina con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) debido a un incremento en el riesgo de sangrado gastrointestinal. (Información obligatoria para profesionales de la salud únicamente) Se debe tener precaución cuando el ibuprofeno se combina con litio, debido a un aumento de las concentraciones plasmáticas de litio. (Información obligatoria para profesionales de la salud únicamente).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el inserto y la información para prescribir puesto que no se ajustó a lo siguiente de acuerdo al Acta No. 26 de 2018 SEM, numeral 3.1.9.5., en cuanto a la frase de dolor moderado a fuerte y que en el ítem y sub ítem de indicaciones no se debe colocar nada distinto de la indicación como por ejemplo alivio rápido del dolor y tecnología líquida.

La Sala considera que debe ajustarse de la siguiente forma:

Indicaciones terapéuticas:

Analgésico y antipirético. Útil en dolor leve a moderado de:

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Cabeza
- Espalda
- Muscular
- Asociados al resfriado común
- Cabeza asociados a migraña
- Articular
- Cólico menstrual
- Dental

Alivio de dolor leve a moderado y no pasar de una cápsula cada 8 horas.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar los siguientes puntos:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al ibuprofeno, a los salicilatos o antiinflamatorios no esteroides. Niños menores de 12 años. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a los AINEs, úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal o cualquier otro sangrado y antecedente de enfermedad ácido péptica.

Disfunción hepática severa. No administrar durante el tercer trimestre de embarazo.

Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min). Falla cardíaca severa.

Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario).

Advertencias y precauciones especiales para el uso:

Consulte a su médico para que evalúe el riesgo beneficio antes de administrar el medicamento si usted tiene: asma, enfermedad del corazón, hipertensión, insuficiencia

cardíaca, enfermedad coronaria, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas, así mismo en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos,

enfermedad renal, desordenes de la coagulación, alteraciones hematológicas, insuficiencia hepática, cirrosis o enfermedades del tracto gastrointestinal, en particular gastritis o úlcera gástrica o duodenal, colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn. Si Ud. ha sufrido una apoplejía o si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE). El uso concomitante con el ácido acetyl salicílico (ASA),

Acta No. 11 de 2019 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



anticoagulantes (por ejemplo warfarina), antiagregantes plaquetarios, corticoides orales o antidepressivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) incrementa el riesgo de ulcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Consulte con su médico si está consumiendo ácido acetilsalicílico o algún otro antiagregante plaquetario para la prevención de un infarto de miocardio (cardioprotector) o un accidente cerebrovascular (ACV) debido a que el ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetilsalicílico. No se recomienda el uso simultáneo de dos antiinflamatorios tipo AINE, por tanto no se recomienda el consumo de ibuprofeno simultáneamente con medicamentos que contengan diclofenaco, naproxeno, nimesulide, ketoprofeno, meloxicam, celecoxib y similares.

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales en asociación con la utilización de AINEs. Los AINEs pueden enmascarar los síntomas de las infecciones. Se ha observado meningitis aséptica con el tratamiento de ibuprofeno, más probable en pacientes con lupus eritematoso sistémico, enfermedad del colágeno, y en pacientes sin patología crónica, se debe tener precaución. Suspenda la administración y consulte a su médico si nota una reacción que incluya: enrojecimiento de la piel, rash, ampollas, si presenta vomito con sangre, sangre en las heces o heces negras, dolor de cabeza o dolor abdominal, algunas de estas reacciones pueden ser mortales. Los pacientes con antecedentes de alergia al ácido acetilsalicílico o a otros AINEs tienen mayor riesgo de ser alérgicos al ibuprofeno. En algunos pacientes se recomienda usar un medicamento adicional para disminuir el riesgo de ulceración y sangrado digestivos. El riesgo de ulceración y sangrado del tubo digestivo se incrementa con las dosis más altas o con el consumo simultáneo de dos AINEs por tanto se debe empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, así como mayor riesgo de daño de la función renal.

El riesgo de daño renal con ibuprofeno se incrementa en pacientes deshidratados o que tengan alteración de la función renal, hepática o cardíaca, o que consuman ciertos medicamentos. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por cortos periodos de tiempo. Si usted tiene 60 años de edad o más consulte a su médico antes de utilizar, los

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes de mayor edad tienen mayor riesgo de reacciones adversas más severas.

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

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Sí está consumiendo otro AINE, anticoagulantes o cualquier otro medicamento, consulte a su médico antes de usar. Si está consumiendo ácido acetilsalicílico para la prevención de un infarto de miocardio (cardioprotector) o un accidente cerebro vascular (ACV), preguntar al médico antes de usar este medicamento, debido a que el ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetilsalicílico.

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

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

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efectos indeseables:

Los siguientes efectos pueden estar asociados al ibuprofeno y están listados de acuerdo al sistema de órganos correspondiente:

Sangre y sistema linfático:

Agranulocitosis, anemia, anemia aplásica, anemia hemolítica, leucopenia y trombocitopenia.

Cardíaco:

Falla cardíaca, infarto de miocardio, angina de pecho.

Oído y laberinto:

Tinnitus y vértigo.

Ojos:

Alteraciones visuales.

Gastrointestinal:

Dolor abdominal, distensión abdominal, enfermedad de Crohn, colitis, constipación, diarrea, dispepsia, flatulencia, gastritis, hemorragia gastrointestinal, perforación gastrointestinal, úlcera gastrointestinal, hematemesis, melena, ulceración en la boca, náusea, dolor abdominal alto y vómito.

General y sitio de administración:

Edema, hinchazón y edema periférico.

Hepatobiliar:

Trastornos hepáticos, función hepática anormal, hepatitis e ictericia.

Sistema inmune:

Hipersensibilidad, reacción anafiláctica.

Infecciones e infestaciones:

Meningitis aséptica, meningitis.

Resultados de laboratorio:

Disminución en el hematocrito y disminución en la hemoglobina.

Sistema nervioso:

Mareo, cefalea, accidente cerebrovascular.

Psiquiátrico:

Nerviosismo.

Renal y urinario:

Hematuria, nefritis intersticial, falla renal, síndrome nefrótico, proteinuria, y necrosis papilar renal.



3.1.9.5. ACULAR LS

Expediente : 19954740
Radicado : 20181113229 / 20181248304
Fecha : 04/12/2018
Interesado : Allergan de Colombia S.A

Composición:

Cada frasco gotero contiene 4 mg de Ketorolaco de Trometamina

Forma farmacéutica: Solución oftálmica

Indicaciones:

Agente analgésico y antiinflamatorio en postoperatorio ocular, cataratas, implantación de lentes oculares, pterigio.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018010730 emitido mediante Acta No. 23 de 2018, numeral 3.1.9.5, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión acorde a CCDS 4.0

Nueva dosificación

La dosis recomendada de ACULAR LS® solución oftálmica es una gota (0.2 mg) cuatro veces al día, hasta durante 4 días en el ojo operado

Nuevas contraindicaciones, precauciones o advertencias

Los NSAIDs tópicos deben ser usados con precaución en pacientes con cirugías oculares complicadas, denervación de corneal, defectos epiteliales de córnea,

Acta No. 11 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

diabetes mellitus, enfermedades de superficie ocular (p.e., síndrome de ojo seco), artritis reumatoide o cirugía ocular repetida dentro de un periodo corto de tiempo, pueden estar en mayor riesgo de eventos adversos corneales que pueden llegar a ser potencialmente peligrosos para la vista.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

Ningún efecto es esperado con el uso de las formulaciones oftálmicas, aunque los pacientes deben ser advertidos sobre la posibilidad de experimentar visión borrosa cuando utiliza Acular LS®. El paciente debe esperar hasta que su visión se aclare antes de conducir o usar maquinaria

Nuevas reacciones adversas

Experiencia Post-marketing

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso post comercialización, debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia y establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Se han observado las siguientes reacciones adversas después del uso de ACULAR® LS: queratitis ulcerativa, hinchazón ocular, dolor ocular, edema del párpado, hiperemia ocular, erosión corneal, perforación de la córnea, ruptura y adelgazamiento epitelial

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 23 de 2018 SEM, numeral 3.1.9.5., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto versión acorde a CCDS 4.0 allegado mediante radicado 20181248304.

**3.1.9.6. CELSENTRI 300 mg
CELSENTRI 150 mg**

Expediente : 19989118/19989116

Radicado : 20181014502 / 20181182005

Fecha : 07/09/2018

Acta No. 11 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 : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 300 mg de Maraviroc

Cada tableta recubierta contiene 150 mg de Maraviroc

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Celsentri, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, está indicado para pacientes adultos infectados solo con vih-1 con tropismo ccr5.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones precauciones y advertencias recomendadas por comisión revisora mediante concepto emitido en el acta 08 de 2012 numeral 3.3.4. Quedando estas en adelante así:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Seguridad hepática:

Se ha observado un aumento de las reacciones hepáticas adversas con maraviroc durante los estudios de sujetos con tratamiento previo con infección por hiv, aunque no se observó un incremento general en las anomalías de las pruebas de función hepática actg grado $\frac{3}{4}$. Existieron menos casos reportados de trastornos hepatobiliares en pacientes sin tratamiento previo con maraviroc que con efavirenz pero la incidencia general de eventos hepáticos adversos y de anomalías en las pruebas de función hepática actg grado $\frac{3}{4}$ en pacientes sin tratamiento previo, fue similar entre maraviroc y efavirenz. Se han reportado casos de hepatotoxicidad e insuficiencia hepática con características alérgicas en asociación con maraviroc. Debe considerarse seriamente suspender maraviroc en cualquier paciente con signos o síntomas de hepatitis aguda, en particular si se sospecha hipersensibilidad relacionada con el fármaco o si se presenta aumento de transaminasas hepáticas en

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



combinación con erupción u otros síntomas sistémicos de hipersensibilidad potencial (ej. Erupción pruriginosa, eosinofilia, o ige elevada). Debido a que existen datos muy limitados en pacientes con co-infección con hepatitis b/c, debe tenerse precaución especial al tratar a estos pacientes con maraviroc. Los pacientes con disfunción hepática pre-existente, incluyendo hepatitis crónica activa, tienen mayor frecuencia de anomalías en la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada, y deben ser monitoreados de acuerdo a la práctica estándar.

No se han estudiado específicamente la seguridad y eficacia de maraviroc en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos debido a que hay experiencia limitada en pacientes con función hepática reducida, por lo que maraviroc debe utilizarse con precaución en esta población. Tropismo: maraviroc debe tomarse como parte de un régimen combinado antirretroviral. Maraviroc debe combinarse de manera óptima con otros antirretrovirales a los que sea sensible el virus del paciente. Maraviroc solo debe utilizarse cuando sea detectable el hiv-1 trópico para ccr5 (es decir, cxcr4 o virus trópico dual/mixto no detectado), determinado en base a un método de detección sensible adecuadamente validado. El tropismo viral no puede predecirse en base al historial de tratamiento o a la evaluación de muestras almacenadas. En pacientes infectados con hiv-1, ocurren con el tiempo cambios en el tropismo viral. Por lo tanto, es necesario iniciar tratamiento poco después de una prueba de tropismo.

Ajuste de la dosis:

Los médicos deben asegurarse de realizar un ajuste apropiado de la dosis de maraviroc cuando se co-administra con inhibidores o inductores del cyp3a, ya que las concentraciones de maraviroc y sus efectos terapéuticos pueden verse afectados. Por favor también vea la información respectiva del producto de otros productos medicinales antirretrovirales utilizados en combinación.

Información para pacientes:

Debe advertirse a los pacientes que los tratamientos antirretrovirales incluyendo maraviroc, no han mostrado prevenir el riesgo de transmisión de hiv a otros a través del contacto sexual o de la contaminación con sangre. Deben continuar utilizando las precauciones apropiadas. Los pacientes también deben ser informados acerca de que maraviroc no es una cura para la infección por hiv-1. Seguridad cardiovascular: úsese con precaución en pacientes con riesgo incrementado de eventos cardiovasculares.

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante los estudios de fase 3 en pacientes con tratamiento previo con virus trópico para ccr5, diez sujetos (1.2%) que recibieron maraviroc (comparados con ninguno con placebo) tuvieron eventos de enfermedad cardíaca isquémica [6 pacientes (1.4%) en el grupo de maraviroc una vez al día y 4 pacientes (0.9%) en el grupo de dos veces al día]. Estos sujetos generalmente tenían enfermedad cardíaca o factores de riesgo cardíacos antes del uso de maraviroc, por lo que se desconoce la contribución relativa de maraviroc a estos eventos. En el estudio de fase 2b/3 en pacientes vírgenes a tratamiento, 3 sujetos (0.8%) que recibieron maraviroc presentaron eventos relacionados con enfermedad isquémica cardíaca, y 5 sujetos (1.4%) que recibieron efavirenz presentaron dichos eventos (exposición total 506 y 508 años-paciente para maraviroc y efavirenz, respectivamente). Cuando se administró maraviroc en estudios con voluntarios sanos con dosis mayores a la dosis recomendada, se observaron casos de hipotensión postural sintomática con mucha mayor frecuencia que con placebo. Sin embargo, cuando se administró maraviroc con la dosis recomendada en pacientes infectados con hiv en estudios de fase 3, se observó hipotensión postural con tasas similares en comparación con placebo/comparador. Debe tenerse precaución cuando se administre maraviroc en pacientes con historia de hipotensión postural o con uso concomitante de productos medicinales conocidos por disminuir la presión sanguínea.

Síndrome de reconstitución inmune:

En pacientes infectados con hiv con deficiencia inmune severa en el momento de instituir la terapia antirretroviral altamente activa (haart), puede surgir una reacción inflamatoria a patógenos asintomáticos u oportunistas residuales y causar condiciones clínicas serias, o agravamiento de los síntomas. Típicamente, dichas reacciones se han observado dentro de las primeras semanas o meses de iniciada la haart. Ejemplos relevantes incluyen retinitis por citomegalovirus, infecciones generalizadas y/o focales por micobacterias, y neumonía causada por pneumocystis jiroveci (antes conocida como pneumocystis carinii). Cualquier síntoma inflamatorio debe ser evaluado e iniciar tratamiento cuando sea necesario.

Insuficiencia renal:

Un estudio evaluó la farmacocinética y seguridad de maraviroc en sujetos con grados variables de insuficiencia renal en comparación con voluntarios sanos. En este estudio, se observaron disminuciones transitorias en la media de clcr en sujetos con insuficiencia renal leve y moderada, así como en voluntarios sanos que estaban recibiendo 150 mg de maraviroc (frecuencia de dosificación: voluntarios sanos - una

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



vez cada 12 horas; insuficiencia leve - una vez cada 24 horas; insuficiencia moderada - una vez cada 48 horas) y 1000/100mg de saquinavir/ritonavir dos veces al día, que se resolvieron continuando con la dosificación. No se observó relación entre las disminuciones en la media de clcr, y la media de creatinina sérica basal.

En general, maraviroc fue bien tolerado en este estudio con más eventos adversos (la mayoría leves) reportados en sujetos con insuficiencia renal leve y moderada que estaban recibiendo maraviroc y saquinavir/ritonavir. Existe mayor riesgo de hipotensión postural en pacientes con insuficiencia renal severa que están siendo tratados con inhibidores de proteasas (pis) potenciados y maraviroc. Este riesgo se debe a aumentos potenciales en las concentraciones máximas de maraviroc cuando maraviroc se co-administra con pis potenciados en estos pacientes. El riesgo de hipotensión postural es más alto cuando maraviroc se co-administra con pis que tienen el efecto inhibitorio más potente sobre cyp3a (saquinavir/ ritonavir darunavir/ ritonavir lopinavir/ ritonavir). Los pacientes con función renal alterada con frecuencia tienen co-morbilidades cardiovasculares, y pueden tener mayor riesgo de eventos adversos cardiovasculares desencadenados por hipotensión postural. No se han realizado estudios en sujetos con insuficiencia renal severa co-tratados con inhibidores potentes del cyp3a. Los ajustes al intervalo de dosificación están basados en el modelamiento y las simulaciones farmacocinéticas. La tabla 3 (ajustes de la dosis y del intervalo en pacientes con insuficiencia renal) proporciona los lineamientos para los ajustes de la dosis y/o del intervalo para pacientes con insuficiencia renal con y sin co-administración de inhibidores potentes del cyp3a.

Embarazo y lactancia:

No hay datos clínicos significativos acerca de la exposición durante el embarazo. Los estudios en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrio/fetal, parto o desarrollo post-natal.

Maraviroc debe utilizarse durante el embarazo solo si el potencial beneficio justifica el riesgo potencial para el feto. Los estudios en ratas lactantes indican que maraviroc se secreta ampliamente en la leche de ratas.

No se sabe si maraviroc se secreta en la leche humana. Debe instruirse a las madres que no lacten si están recibiendo maraviroc debido al potencial de transmisión de hiv y a los posibles efectos indeseables sobre los lactantes que son alimentados al seno materno.

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efectos sobre la capacidad de manejar y utilizar maquinaria: no se han realizado estudios acerca de los efectos sobre la capacidad para manejar y utilizar maquinaria. Maraviroc puede causar mareo. Debe instruirse a los pacientes para que si experimentan mareo, eviten cualquier tarea potencialmente riesgosa como manejar u operar maquinaria.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora Recurso de Reposición a la Resolución No. 2018035762 emitida mediante Acta No. 12 de 2018, numeral 3.1.9.1 con el fin de:

- Modificar la resolución 2018035762 de 21/08/2018, en el artículo primero, numeral 1, en el sentido de aprobar las precauciones y advertencias e interacciones solicitadas a través del radicado 20181014502 de 29/01/2018.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora complementa el concepto del Acta No. 12 de 2018 SEM, numeral 3.1.9.1., en el sentido de recomendar aprobar la siguiente información para el producto de la referencia:

Advertencias y Precauciones Seguridad hepática

Se ha observado un incremento en las reacciones adversas hepáticas con CELSENTRI

CELSENTRI durante los estudios con sujetos adultos con infección por VIH que ya

habían recibido tratamiento, a pesar de que no existió un incremento global en el Grado 3/4 de ACTG de las anomalías en las pruebas de función hepática. Existieron menos casos de trastornos hepatobiliares reportados en pacientes que no habían recibido tratamiento previo y que se encontraban en tratamiento con CELSENTRI que en pacientes que se encontraban bajo efavirenz pero la incidencia global de eventos adversos hepáticos y el Grado 3/4 para anomalías en las pruebas de función hepática en pacientes que no habían recibido tratamiento previo fue similar entre CELSENTRI y efavirenz.

Se han reportado casos de hepatotoxicidad e insuficiencia hepática con características alérgicas en asociación con CELSENTRI . Deberá considerarse poderosamente la discontinuación de CELSENTRI en cualquier paciente con signos o síntomas de hepatitis aguda, en particular si se sospecha de

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hipersensibilidad relacionada con el fármaco o en pacientes con incremento en las transaminasas hepáticas combinado con rash u otros síntomas sistémicos de una potencial hipersensibilidad (e.j. rash prurítico, eosinofilia o IgE elevada). Existe información limitada en pacientes con co- infección de virus hepatitis B y/o C. deberá ejercerse precaución al tratar estos pacientes. En caso de terapia antiviral concomitante para la hepatitis B y/o C, favor de referirse a la información del producto pertinente para estos medicamentos.

Los pacientes con disfunción hepática pre- existente, incluyendo hepatitis crónica activa, pueden tener una mayor frecuencia de anomalías en la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada y deberán ser monitoreados conforme a la práctica estándar.

La seguridad y eficacia de CELSENTRI no ha sido estudiada específicamente en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos. Dado que existe una experiencia limitada en pacientes con una función hepática reducida, CELSENTRI deberá usarse con precaución en esta población.

Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad graves

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad incluyendo eventos graves y potencialmente riesgosos para la vida en pacientes tomando CELSENTRI, en la mayoría de los casos en forma concomitante con otros fármacos asociados con estas reacciones.

Estas reacciones estuvieron caracterizadas por aspectos que incluyeron rash, hallazgos constitucionales, y algunas veces disfunción orgánica e insuficiencia hepática. Se han reportado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y rash medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Descontinúe el CELSENTRI y otros agentes sospechosos inmediatamente si se desarrollan signos o síntomas de reacciones cutáneas o de hipersensibilidad graves. El retardo en el paro del tratamiento con CELSENTRI o con otros fármacos sospechosos después del establecimiento del rash puede tener como resultado una reacción que ponga en riesgo la vida. Deberá monitorearse el estado clínico incluyendo a las aminotransferasas hepáticas y la terapia apropiada iniciada.

Seguridad cardiovascular

Utilícese con precaución en pacientes con un riesgo incrementado de eventos cardiovasculares.

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante los estudios Fase 3 en pacientes adultos que habían recibido tratamiento

previamente, con virus con tropismo CCR5, diez sujetos (1.2%) que recibieron CELSENTRI (en comparación con uno bajo placebo) presentaron eventos de cardiopatías isquémicas [seis pacientes (1.4%) en el grupo de CELSENTRI una vez al día y cuatro pacientes (0.9%) en el grupo de dos veces al día]. Estos sujetos generalmente tenían cardiopatías o factores de riesgo cardíacos antes del uso de CELSENTRI, y la contribución relativa de CELSENTRI a estos eventos se desconoce.

En el estudio Fase 2b/3 en pacientes que no habían recibido tratamiento previamente, tres sujetos (0.8%) que recibieron CELSENTRI presentaron eventos relacionados con cardiopatías isquémicas y cinco sujetos (1.4%) que recibieron efavirenz presentaron dichos efectos (exposición total 506 y 508 pacientes-año para CELSENTRI y efavirenz, respectivamente).

Hipotensión Postural

Cuando se administró CELSENTRI en estudios con voluntarios sanos a dosis más

elevadas que la dosis recomendada, se observaron casos de hipotensión postural

sintomática con mayor frecuencia que con el placebo. Deberá tenerse precaución cuando se administre CELSENTRI a pacientes con insuficiencia renal grave, tienen un historial de, o factores de riesgo para, hipotensión postural o que estén recibiendo medicamentos concomitantes que se sepa disminuyan la presión sanguínea.

Pacientes con insuficiencia renal grave tratados con inhibidores potentes de la CYP3A o reforzados con inhibidores de la proteasa (PIs) tienen un mayor riesgo de presentar hipotensión postural debido al aumento en las concentraciones de Maraviroc.

Pacientes con padecimientos cardiovasculares concomitantes pueden estar en un riesgo mayor de presentar eventos adversos cardiovasculares disparados por la hipotensión postural.

Insuficiencia Renal

Un estudio evaluó la farmacocinética y seguridad de CELSENTRI en sujetos adultos con distintos grados de insuficiencia renal en comparación con voluntarios sanos. En este estudio se observaron disminuciones transitorias en la media de la depuración de creatinina en sujetos con insuficiencia renal leve a moderada así como en los voluntarios sanos que recibieron 150 mg de

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CELSENTRI (Frecuencia de dosificación: voluntarios sanos - una vez cada 12 horas; insuficiencia leve - una vez cada 24 horas; insuficiencia moderada - una vez cada 48 horas) y saquinavir/ritonavir 1000/100 mg dos veces al día la cual se resolvió con la continuación la dosificación. No existió una relación entre la disminución en la media de la depuración de creatinina, y la creatinina sérica basal media. En general, CELSENTRI fue bien tolerado en este estudio reportándose más eventos adversos (la mayoría leves) en sujetos con insuficiencia renal leve a moderada recibiendo CELSENTRI y saquinavir/ritonavir.

La Tabla 2 proporciona normas para el ajuste de la dosis y/o del intervalo para pacientes adultos con insuficiencia renal con y sin inhibidores potentes de la CYP3A coadministrados.

Síndrome de Reconstitución Inmune

En pacientes infectados con VIH con deficiencia inmune grave al momento del inicio de la terapia antirretroviral altamente activa (HAART), pueden surgir una reacción inflamatoria a patógenos oportunistas asintomáticos o residuales y causar condiciones clínicas graves, o deterioro de los síntomas. Normalmente, dichas reacciones se han observado dentro de las primeras semanas o meses de inicio de la HAART. Ejemplo relevantes son retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas, y neumonía causada por *Pneumocystis jiroveci* (conocido anteriormente como *Pneumocystis carinii*). Cualquier síntoma inflamatorio deberá ser evaluado y se deberá iniciar tratamiento cuando sea necesario. También se han reportado trastornos autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain- Barre) ocurriendo en el síndrome de reconstitución inmune, sin embargo, el tiempo de presentación es mas variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces puede ser de presentación atípica.

Tropismo

CELSENTRI sólo deberá utilizarse si solo es detectable el VIH-1 con tropismo CCR5 (es decir que no se detecten virus con tropismo CXCR4 o dual/mixto) determinado por un método de detección adecuadamente validado y sensible. El tropismo viral no puede predecirse a partir del historial de tratamiento o determinarse a partir de muestras almacenadas; sólo puede usarse una muestra fresca del paciente para determinar el tropismo viral.

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes infectados con VIH-1 pueden ocurrir cambios en el tropismo viral a través del tiempo. Por lo tanto, es necesario iniciar la terapia poco después de la prueba de tropismo.

Ajuste de la dosis

Los médicos deben asegurarse de que se haga un ajuste adecuado de la dosis de

CELSENTRI cuando CELSENTRI se co-administre con potentes inhibidores y/o inductores de la CYP3A dado que pueden afectarse las concentraciones y/o los efectos terapéuticos de CELSENTRI. Referirse a la información de producto respectiva de los demás medicamentos usados en combinación con CELSENTRI.

Información para Pacientes

Debe advertirse a los pacientes que las terapias antirretrovirales incluyendo a CELSENTRI no han mostrado evitar el riesgo de transmisión de VIH a los demás mediante contacto sexual o contaminación con sangre. Ellos deben continuar usando las precauciones apropiadas. También deberá informarse a los pacientes que CELSENTRI no es una cura para la infección por VIH-1.

Interacciones:

El maraviroc se metaboliza mediante el CYP3A4 del citocromo P450. Maraviroc también es un sustrato para la glicoproteína-P, OATP1B1, y MRP2 in vitro. La coadministración de CELSENTRI con medicamentos que induzcan a aquellas enzimas y transportadores puede disminuir las concentraciones de maraviroc y reducir sus efectos terapéuticos. La co-administración de CELSENTRI con medicamentos que inhiban a aquellas enzimas y transportadores puede incrementar las concentraciones plasmáticas de maraviroc. Se recomienda un ajuste de la dosis de CELSENTRI cuando maraviroc se co-administre con potentes inhibidores y/o inductores de la CYP3A. A continuación se proporcionan mayores detalles de medicamentos administrados en forma concomitante.

Los estudios in vitro han demostrado que el maraviroc no inhibe a OATP1B1, MRP2, o a las enzimas P450 principales a concentraciones clínicamente relevantes (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4). Maraviroc no tiene un efecto clínico relevante sobre la farmacocinética del midazolam, los anticonceptivos orales etinilestradiol y levonorgestrel, o la

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



proporción urinaria 6β -hidroxicortisol/cortisol, sugiriendo que no hay inhibición o inducción de la CYP3A4 in vivo. A pesar de la ausencia de inhibición de la CYP2D6 in vitro, el maraviroc causó incremento en la proporción metabólica de debrisoquina a 600 mg una vez al día a pesar de que no ocurrió a 300 mg dos veces al día. Por lo tanto, no puede excluirse una inhibición potencial de la CYP2D6 a una mayor exposición a maraviroc. Con base en la información in vitro y clínica, el potencial de CELSENTRI de afectar la farmacocinética de los medicamentos co-administrados es baja.

La depuración renal es responsable de aproximadamente 23% de la eliminación total de maraviroc cuando el CELSENTRI se administra sin inhibidores de la CYP3A. Dado que se involucran procesos tanto activos como pasivos, existe el potencial de una competencia por la eliminación con otros principios activos eliminados por vía renal. Sin embargo, los estudios in vitro han demostrado que el maraviroc no es un sustrato para y no inhibe ninguno de los inhibidores principales de la absorción renal (OAT1, OAT3, OCT2, OCTN1 y OCTN2) a concentraciones clínicamente relevantes. Además, la coadministración de maraviroc con tenofovir (sustrato para eliminación renal) y con Cotrimoxazol (contiene trimetoprima, un inhibidor del transporte catiónico renal), no mostró efecto sobre la farmacocinética del maraviroc. Además, la coadministración de maraviroc con lamivudina/zidovudina no mostró efectos del maraviroc sobre la farmacocinética de la lamivudina (eliminada principalmente por vía renal) o de la zidovudina (metabolismo no-P450 y eliminación renal).

El maraviroc inhibe a la glicoproteína P in vitro (el IC₅₀ es 183 μ M). Sin embargo, el Maraviroc no afecta significativamente la farmacocinético de la digoxina in vivo, sugiriendo que CELSENTRI no inhibe ni induce la actividad de la glicoproteína-P.

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 3 Interacciones y recomendaciones de dosificación en adultos con otros medicamentos

Medicamento por área terapéutica (dosis de maraviroc usada en el estudio)	Efectos sobre los niveles del fármaco Cociente de la media geométrica [Intervalo de confianza (CI) del 90%] si no se indica lo contrario	Recomendaciones relativas a la co-administración en adultos
Anti-infecciosos		
Antirretrovirales		
Inhibidores de la Transcriptasa inversa análogos de los nucleótidos/nucleósidos (NRTIs)		
Lamivudina 150 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	ABC ₁₂ de la lamivudina: ↔ 1.13 (0.98, 1.32) C _{max} de la amivudina: ↔ 1.16 (0.88, 1.54) Las concentraciones de maraviroc no se determinaron, no se espera efecto.	CELSENTRI 300 mg dos veces al día¹ No se observó ni se esperó interacción clínicamente significativa con los NRTIs.
Tenofovir 300 mg QD (maraviroc 300 mg BID)	ABC ₁₂ del maraviroc: ↔ 1.03 (0.98, 1.09) C _{max} del maraviroc: ↔ 1.03 (0.90, 1.19) Las concentraciones de Tenofovir no se determinaron, no se espera efecto.	

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica (dosis de maraviroc usada en el estudio)	Efectos sobre los niveles del fármaco Cociente de la media geométrica [Intervalo de confianza (CI) del 90%] si no se indica lo contrario	Recomendaciones relativas a la co-administración en adultos
Zidovudina 300 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	ABC ₁₂ de la zidovudina: ↔ 0.98 (0.79, 1.22) C _{max} de la zidovudina: ↔ 0.92 (0.68, 1.24) Las concentraciones de maraviroc no se determinaron, no se espera efecto.	
Inhibidores de la integrasa		
Elvitegravir/ritonavir 150/100mg QD (Maraviroc 150 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↑ 2.86 (2.33-3.51) Maraviroc C _{max} : ↑ 2.15 (1.71-2.69) Maraviroc C ₁₂ : ↑ 4.23 (3.47-5.16) Elvitegravir AUC ₂₄ : ↔ 1.07 (0.96-1.18) Elvitegravir C _{max} : ↔ 1.01 (0.89-1.15) Elvitegravir C ₂₄ : ↔ 1.09 (0.95-1.26)	CELSENTRI 150 mg dos veces al día cuando se co-administre reforzado con elvitegravir
Raltegravir 400 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	ABC ₁₂ del maraviroc: ↓ 0.86 (0.80, 0.92) C _{max} del maraviroc: ↓ 0.79 (0.67, 0.94) ABC ₁₂ del raltegravir: ↓ 0.63 (0.44, 0.90) C _{max} del raltegravir: ↔ 0.67 (0.41, 1.08) C ₁₂ del raltegravir: ↓ 0.72 (0.58, 0.90)	CELSENTRI 300 mg dos veces al día ¹ No se observó interacción clínicamente significativa.

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inhibidores de la Transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTIs)		
Efavirenz 600 mg QD (maraviroc 100 mg BID)	ABC ₁₂ del maraviroc: ↓ 0.55 (0.49, 0.62) C _{max} del maraviroc: ↓ 0.49 (0.38, 0.63) Las concentraciones de efavirenz no se determinaron, no se espera efecto.	CELSENTRI 600 mg dos veces al día cuando se co-administre con efavirenz en ausencia de un inhibidor potente de la CYP3A. Para combinación de efavirenz y un PI, ver a continuación.
Etravirina 200 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	ABC ₁₂ del maraviroc: ↓ 0.47 (0.38, 0.58) C _{max} del maraviroc: ↓ 0.40 (0.28, 0.57) ABC ₁₂ de la etravirina: ↔ 1.06 (0.99, 1.14) C _{max} de la etravirina: ↔ 1.05 (0.95, 1.17) C ₁₂ de la etravirina: ↔ 1.08 (0.98, 1.19)	CELSENTRI 600 mg dos veces al día cuando se co-administra con etravirina en ausencia de un inhibidor potente de la CYP3A. Para combinación de etravirina y un PI, ver a continuación.
Nevirapina 200 mg BID (maraviroc 300 mg dosis única)	ABC ₁₂ del maraviroc: ↔ comparado contra los controles históricos C _{max} del maraviroc: ↑ en comparación contra los controles históricos Las concentraciones de Nevirapina no se determinaron, no se espera efecto.	CELSENTRI 300 mg dos veces al día
Delavirdina	Se cuenta con información limitada de la co-administración con delavirdina. La delavirdina es un inhibidor potente de la CYP3A. El análisis de la PK poblacional en estudios fase 3 sugiere que una reducción de la dosis de maraviroc cuando se co-administre con delavirdina proporciona una exposición adecuada al maraviroc	CELSENTRI 150 mg dos veces al día

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica (dosis de maraviroc usada en el estudio)	Efectos sobre los niveles del fármaco Cociente de la media geométrica [Intervalo de confianza (CI) del 90%]] si no se indica lo contrario	Recomendaciones relativas a la co-administración en adultos
Inhibidores de la proteasa (PIs)		
Atazanavir 400 mg QD (maraviroc 300 mg BID)	ABC ₁₂ del maraviroc ↑ 3.57 (3.30, 3.87) C _{max} del maraviroc: ↑ 2.09 (1.31, 4.19) Las concentraciones de atazanavir no se determinaron, no se espera efecto.	<p>CELSENTRI 150 mg dos veces al día cuando se co-administre con un inhibidor de la proteasa potencializado o no potencializado, excepto para tipranavir/ritonavir (ver a continuación para una recomendación por separado para Tipranavir/ritonavir).</p> <p>CELSENTRI 150 mg de dos veces al día no han demostrado tener un efecto clínicamente significativo sobre los niveles de exposición al PI.</p>
Nelfinavir	Se cuenta con información limitada disponible para la co-administración con nelfinavir. El nelfinavir es un inhibidor potente de la CYP3A y se esperaría que incremente las concentraciones de maraviroc.	
Indinavir	Se cuenta con información limitada disponible para la co-administración con indinavir. El indinavir es un inhibidor potente de la CYP3A. El análisis de la PK poblacional en estudios fase 3 sugiere que una reducción de la dosis de maraviroc cuando se co-administre con indinavir proporciona una exposición adecuada al maraviroc.	
Atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg QD (maraviroc 300 mg BID)	ABC ₁₂ del maraviroc ↑ 4.88 (3.28, 6.49) C _{max} del maraviroc: ↑ 2.67 (1.72, 2.55) Las concentraciones de Atazanavir/ritonavir no se determinaron, no se espera efecto.	
Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg BID (maraviroc-300 mg BID)	ABC ₁₂ del maraviroc ↑ 3.95 (3.43, 4.56) C _{max} del maraviroc: ↑ 1.97 (1.66, 2.34) Las concentraciones de lopinavir/ritonavir no se determinaron, no se espera efecto.	
Saquinavir/ritonavir 1000 mg/100 mg BID (maraviroc 100 mg BID)	ABC ₁₂ del maraviroc ↑ 9.77 (7.87, 12.1) C _{max} del maraviroc: ↑ 4.78 (3.41, 6.71) Las concentraciones de saquinavir/ritonavir no se determinaron, no se espera efecto.	
Darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg BID (maraviroc 150 mg BID)	AUC ₁₂ del maraviroc ↑ 4.05 (2.94, 5.59) C _{max} del maraviroc: ↑ 2.29 (1.46, 3.59) Las concentraciones de darunavir/ritonavir fueron consistentes con la información histórica.	

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica (dosis de maraviroc usada en el estudio)	Efectos sobre los niveles del fármaco Cociente de la media geométrica [Intervalo de confianza (CI) del 90%] si no se indica lo contrario	Recomendaciones relativas a la co-administración en adultos
Fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	<p>ABC₁₂ del maraviroc: ↑ 2.49 (2.19-2.82) C_{max} del maraviroc: ↑ 1.52 (1.27-1.82) C₁₂ del maraviroc: ↑ 4.74 (4.03-5.57)</p> <p>ABC₁₂ del amprenavir: ↓ 0.65 (0.59-0.71) C_{max} del amprenavir: ↓ 0.66 (0.59-0.75) C₁₂ del amprenavir: ↓ 0.64 (0.57-0.73)</p> <p>ABC₁₂ del ritonavir: ↓ 0.66 (0.58-0.76) C_{max} del ritonavir: ↓ 0.61 (0.50-0.73) C₁₂ del ritonavir: ↔ 0.86 (0.14-5.28)</p>	
Fosamprenavir/ritonavir 1400 mg/100 mg QD (maraviroc 300 mg QD)	<p>ABC₂₄ del maraviroc: ↑ 2.26 (1.99-2.58) C_{max} del maraviroc: ↑ 1.45 (1.20-1.74) C₂₄ del maraviroc: ↑ 1.80 (1.53-2.13)</p> <p>ABC₂₄ del amprenavir: ↓ 0.70 (0.64-0.77) C_{max} del amprenavir: ↓ 0.71 (0.62-0.80) C₂₄ del amprenavir: ↓ 0.85 (0.75-0.97)</p> <p>ABC₂₄ del ritonavir: ↓ 0.70 (0.61-0.80) C_{max} del ritonavir: ↓ 0.69 (0.57-0.84) C₂₄ del ritonavir: ↔ 2.66 (0.41-17.23)</p>	
Tipranavir/ritonavir 500 mg/200 mg BID (maraviroc 150 mg BID)	<p>ABC₁₂ del maraviroc ↔ 1.02 (0.85, 1.23) C_{max} del maraviroc: ↔ 0.86 (0.61, 1.21) Las concentraciones de tipranavir/ritonavir son consistentes con la información histórica.</p>	CELENTRI 300 mg dos veces al día¹
NNRTI + PI		
Efavirenz 600 mg QD + lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	<p>ABC₁₂ del maraviroc: ↑ 2.53 (2.24, 2.87) C_{max} del maraviroc: ↑ 1.25 (1.01, 1.55) Las concentraciones de efavirenz, lopinavir/ritonavir no se determinaron, no se espera efecto.</p>	CELENTRI 150 mg dos veces al día cuando se co-administre con efavirenz o con etravirina y un inhibidor de la Proteasa (excepto fosamprenavir/ritonavir donde la dosis deberá ser 300 mg dos veces al día o tipranavir/ritonavir donde la dosis deberá ser 600 mg dos veces al día).
Efavirenz 600 mg QD + saquinavir/ritonavir 1000mg/100mg BID (maraviroc 100 mg BID)	<p>ABC₁₂ del maraviroc: ↑ 5.00 (4.26, 5.87) C_{max} del maraviroc: ↑ 2.26 (1.64, 3.11) Las concentraciones de efavirenz, saquinavir/ritonavir no se determinaron, no se espera efecto.</p>	
Efavirenz + atazanavir/ritonavir o darunavir/ritonavir	No estudiado. Con base en el grado de inhibición del atazanavir/ritonavir o del darunavir/ritonavir en ausencia de efavirenz, se espera un incremento en la exposición.	

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica (dosis de maraviroc usada en el estudio)	Efectos sobre los niveles del fármaco Cociente de la media geométrica [Intervalo de confianza (CI) del 90%] si no se indica lo contrario	Recomendaciones relativas a la co-administración en adultos
Etravirina y-darunavir/ritonavir (maraviroc 150 mg BID)	<p>ABC₁₂ del maraviroc: ↑ 3.10 (2.57, 3.74) C_{max} del maraviroc: ↑ 1.77 (1.20, 2.60)</p> <p>ABC₁₂ del etravirina: ↔ 1.00 (0.86, 1.15) C_{max} del etravirina: ↔ 1.08 (0.98, 1.20) C₁₂ del etravirina: ↓ 0.81 (0.65, 1.01)</p> <p>ABC₁₂ del darunavir: ↓ 0.86 (0.76, 0.96) C_{max} del darunavir: ↔ 0.96 (0.84, 1.10) C₁₂ del darunavir: ↓ 0.77 (0.69, 0.85)</p> <p>ABC₁₂ del ritonavir: ↔ 0.93 (0.75, 1.16) C_{max} del ritonavir: ↔ 1.02 (0.80, 1.30) C₁₂ del ritonavir: ↓ 0.74 (0.63, 0.86)</p>	
Etravirina y-lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir o atazanavir/ritonavir	No estudiado. Con base en el grado de inhibición del lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir o atazanavir/ritonavir en ausencia de etravirina, se espera un incremento en la exposición.	
Antibióticos		
Sulfametoxazol/ Trimetoprima 800 mg/160 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	<p>ABC₁₂ del maraviroc: ↔ 1.11 (1.01, 1.21) C_{max} del maraviroc: ↔ 1.19 (1.04, 1.37)</p> <p>Las concentraciones de sulfametoxazol/trimetoprima no se determinaron, no se espera efecto.</p>	CELTENTRI 300 mg dos veces al día¹
Ritampicina 600 mg QD (maraviroc 100 mg BID)	<p>ABC₁₂ del maraviroc: ↓ 0.37 (0.33, 0.41) C_{max} del maraviroc: ↓ 0.34 (0.26, 0.43)</p> <p>Las concentraciones de ritampicina no se determinaron, no se espera efecto.</p>	CELTENTRI 600 mg dos veces al día cuando se co-administre con rifampicina en ausencia de un inhibidor potente de la CYP3A. Este ajuste de dosis no ha sido estudiado en pacientes con VIH.
Rifabutina + PI	No estudiado. Se considera que la rifabutina es un inductor más débil que la rifampicina. Al combinar la rifabutina con inhibidores de la proteasa que sean inhibidores potentes de la CYP3A se espera un efecto inhibitorio neto sobre el maraviroc.	CELTENTRI 150 mg dos veces al día cuando se co-administre con rifabutina y un PI (excepto tipranavir/ritonavir donde la dosis deberá ser de 300 mg dos veces al día).
Clarithromicina, Telitromicina	No estudiado, pero ambos son inhibidores potentes de la CYP3A y se esperaría que incrementen las concentraciones de maraviroc.	CELTENTRI 150 mg dos veces al día
Antimicóticos		
Ketoconazol 400 mg QD (maraviroc 100 mg BID)	<p>ABC₁₂ del maraviroc: ↑ 5.00 (3.98, 6.29) C_{max} del maraviroc: ↑ 3.38 (2.38, 4.78)</p> <p>Las concentraciones de ketoconazol no se determinaron, no se espera efecto.</p>	CELTENTRI 150 mg dos veces al día
Itraconazol	No estudiado. El itraconazol, es un inhibidor potente de la CYP3A y se	CELTENTRI 150 mg dos veces al día

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica (dosis de maraviroc usada en el estudio)	Efectos sobre los niveles del fármaco Cociente de la media geométrica [Intervalo de confianza (CI) del 90%] si no se indica lo contrario	Recomendaciones relativas a la co-administración en adultos
	esperaría que incremente la exposición al maraviroc.	
Fluconazol	Se considera que el fluconazol es un inhibidor moderado de la CYP3A. Los estudios de PK poblacional sugieren que no se requiere de un ajuste de la dosis de maraviroc.	CELSENTRI 300 mg dos veces al día¹ No se esperan interacción clínicamente significativa con el fluconazol
Antivirales		
Agentes HCV		
Boceprevir 800 mg TID (maraviroc 150 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ ↑ 3.02 (2.53, 3.59) Maraviroc C _{max} : ↑ 3.33 (2.54, 4.36) Maraviroc C ₁₂ : ↑ 2.78 (2.40-3.23) Las concentraciones de Boceprevir fueron consistentes con los datos históricos.	CELSENTRI 150 mg dos veces al día cuando se co-administra con boceprevir
Interferón pegilado y ribavirina	El interferón pegilado y la ribavirina no han sido estudiados, no se espera interacción	CELSENTRI 300 mg dos veces al día¹
Telaprevir 750 mg TID (maraviroc 150 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ ↑ 9.49 (7.94, 11.34) Maraviroc C _{max} : ↑ 7.81 (5.92, 10.32) Maraviroc C ₁₂ : ↑ 10.17 (8.73-11.85) Las concentraciones de Telaprevir fueron consistentes con los datos históricos.	CELSENTRI 150 mg dos veces al día cuando se co-administra con telaprevir
Anticonvulsivos		
Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína	No estudiado, pero estos son potentes inductores de CYP3A y se espera que disminuyan las concentraciones de maraviroc.	CELSENTRI 600 mg dos veces al día cuando se co-administra con carbamazepina, fenobarbital, fenitoína en ausencia de un potente inhibidor de CYP3A
Fármacos para tratar adicciones		
Metadona	No estudiada, no se espera interacción.	CELSENTRI 300 mg dos veces al día¹
Buprenorfina	No estudiada, no se espera interacción.	CELSENTRI 300 mg dos veces al día¹
Medicamentos hipolipemiantes		
Estatinas	No estudiado, no se espera interacción.	CELSENTRI 300 mg dos veces al día¹
Antiaritmicos		
Digoxina 0.25 mg una dosis (Maraviroc 300 mg BID)	Digoxina AUC _t : ↔ 1.00 Digoxina C _{max} : ↔ 1.04 Concentraciones de Maraviroc no medidas, no se esperaba interacción.	Maraviroc 300 mg dos veces al día ¹
Anticonceptivos orales		
Etinilestradiol 30 mcg QD (maraviroc 100 mg BID)	ABC ₁₂ del etinilestradiol: ↔ 1.00 (0.95, 1.05) C _{max} del etinilestradiol: ↔ 0.99 (0.91, 1.06)	CELSENTRI 300 mg dos veces al día¹

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica (dosis de maraviroc usada en el estudio)	Efectos sobre los niveles del fármaco Cociente de la media geométrica [Intervalo de confianza (CI) del 90%] si no se indica lo contrario	Recomendaciones relativas a la co-administración en adultos
	Las concentraciones de maraviroc no se determinaron, no se espera interacción.	
Levonorgestrel 150 mcg QD (maraviroc 100 mg BID)	ABC ₁₂ del levonorgestrel: ↔ 0.98 (0.92, 1.04) C _{max} del levonorgestrel: ↔ 1.01 (0.93, 1.08) Las concentraciones de maraviroc no se determinaron, no se espera interacción.	CELSENTRI 300 mg dos veces al día ¹
Benzodiazepinas		
Midazolam 7.5 mg dosis única (maraviroc 300 mg BID)	Midazolam. ABC: ↔ 1.18 (1.04, 1.34) Midazolam. C _{max} : ↔ 1.21 (0.92, 1.60) Las concentraciones de maraviroc no se determinaron, no se espera interacción.	CELSENTRI 300 mg dos veces al día ¹
Productos herbolarios		
Hierba de San Juan	Se espera que la co-administración de maraviroc con hierba de San Juan disminuya sustancialmente las concentraciones de maraviroc y pueda resultar en niveles subóptimos de maraviroc y llevar a una pérdida de la respuesta virológica y una posible resistencia al maraviroc.	No se recomienda el uso concomitante de maraviroc y Hierba de San Juan (<i>Hypericum Perforatum</i>) o de productos que contengan Hierba de San Juan.

QD = una vez al día TID = tres veces al día C = concentración
 BID = dos veces al día ABC = área bajo la curva

¹ Si se co-administra con un inhibidor y/o inductor potente de la CYP3A, dosificar maraviroc conforme a la Tabla 1.

3.1.9.7. NIZORAL® CREMA

Expediente : 19990134
 Radicado : 20181130973 / 20191008501
 Fecha : 18/01/2019
 Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:
 Cada 100g de crema contiene 2g de Ketoconazol

Forma farmacéutica:
 Crema tópica

Indicaciones:
 Micosis profundas y superficiales causadas por gérmenes sensibles al Ketoconazol

Contraindicaciones:

Acta No. 11 de 2019 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad al Ketoconazol, embarazo, lactancia, insuficiencia hepática, niños menores de dos años de edad.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018012397 emitido mediante Acta No. 26 de 2018 SEM, numeral 3.1.9.6, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de dosificación
- Inserto versión 4 de Octubre de 2017
- Información para prescribir versión 4 de Octubre de 2017

Nueva dosificación:
Posología y administración

Posología

Candidiasis cutánea, tiña corporis, tiña cruris, tiña manus, tiña pedis y tiña (pitiriasis) versicolor: se recomienda aplicar Nizoral® Crema al 2% una vez al día para cubrir el área afectada y circundante.

Dermatitis seborreica: Nizoral® Crema al 2% se debe aplicar en el área afectada 1 ó 2 veces al día.

La duración usual del tratamiento es: Tiña versicolor 2 - 3 semanas, infecciones por levaduras 2-3 semanas, tiña cruris 2-4 semanas, tiña corporis 3-4 semanas, tiña pedis 4-6 semanas.

La duración inicial usual del tratamiento en dermatitis seborreica es de 2 a 4 semanas. La terapia de mantenimiento se aplica una o 2 veces semanalmente en dermatitis seborreica.

El tratamiento se debe continuar, hasta algunos días después de la desaparición de todos los síntomas. Se debe reconsiderar el diagnóstico si no se observa mejoría clínica después de 4 semanas de tratamiento.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Existen datos limitados del uso de Ketoconazol 2% crema en pacientes pediátricos.

Administración
Administración tópica en la piel

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar puesto que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 26 de 2018 SEM, numeral 3.1.9.6., ya que no se ajustó al Acta No. 20 de 2016 segunda parte, numeral 3.6.6., en cuanto a que la posología en el grupo etario se encuentra confusa en los ítems de población etaria, contraindicaciones y advertencias.

La Sala reitera que la posología es desde los 12 años de edad. Así mismo, no se ajusta en el ítem de las advertencias y precauciones, en lo relacionado a las interacciones del ketoconazol con otros medicamentos.

3.1.11 MODIFICACIÓN DE CONDICIÓN DE VENTA

3.1.11.1. AFRIN® GOTAS NASALES PEDIATRICAS 0.025%

Expediente : 35491
Radicado : 20181258422
Fecha : 14/12/2018
Interesado : Bayer S.A.

Composición:
Cada mL contiene 0.25 mg de Oximetazolina clorhidrato

Forma farmacéutica: Solución nasal

Indicaciones:

Nuevas indicaciones:

Vasoconstrictor descongestionante de la mucosa nasal. Coadyuvante en el tratamiento de la infección del oído medio.

Contraindicaciones:

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

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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. Oximetazolina al 0.025% no debe ser utilizada en niños menores de 2 años de edad.

Las gotas nasales de Oximetazolina deben ser utilizadas con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular, hipertensión, hipertiroidismo, diabetes mellitus o dificultad para orinar debido al agrandamiento de la glándula prostática. En tales pacientes debe ser consultado un médico antes del uso. El uso prolongado puede resultar en congestión de rebote. La duración del tratamiento no debe exceder 7 días, a menos que sea indicado por un médico.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de la nueva condición de venta para el producto de la referencia:

Como se tiene en el Registro Sanitario: “Venta con Fórmula Facultativa”
Como se solicita: “Venta Libre”

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el producto de la referencia debe mantener la condición de venta con fórmula médica para uso pediátrico, teniendo en cuenta el problema del beneficio riesgo en cuanto a los eventos adversos relacionados, como la rinitis vasomotora y la taquifilaxia.

3.1.12 INCLUSIÓN / EXCLUSIÓN DE MEDICAMENTOS VITALES

3.1.12.1 ANFOTERICINA B

Fecha: 01/04/2019
Interesado: Dirección Técnica de Medicamentos y Productos Biológicos

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la inclusión del medicamento Anfotericina B convencional dentro del listado

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de medicamentos vitales no disponibles (LMVND) frente a la baja oferta del medicamento en el mercado, de acuerdo al análisis de la oferta/demanda.

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. 11 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 Anfotericina B (en complejo con desoxicolato de sodio) se encuentra incluido en las normas farmacológicas 4.1.2.0.N10**

5. **El medicamento Anfotericina B (en complejo con desoxicolato de sodio) cuenta con evaluación farmacológica aprobada para las siguientes indicaciones “debe ser administrado primariamente a pacientes con infecciones fúngicas que potencialmente amenazan la vida y son progresivas, no debe ser administrada para tratar infecciones fúngicas no invasivas tales como afta oral, candidiasis vaginal y candidiasis esofágica en pacientes que tienen conteo normal de neutrófilos. Esta específicamente indicada en el tratamiento de infecciones fúngicas susceptibles a anfotericina B, tales como una causada por *Cándida spp*, *Aspergillus spp*, *Cryptococcus neoformans*, *Mucor spp*, *Rhodotorula spp*, *Absidia spp*, *Blastomyces dermatidis*. la Anfotericina b puede ser útil para el tratamiento de la leishmaniasis cutáneomucosa americana, pero no es el fármaco preferido como terapia principal.**

6. **Se ha verificado que actualmente 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**

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

ANFOTERICINA B (En complejo con desoxicolato de sodio) Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable 3,3 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 – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.1.12.2 ANFOTERICINA B LIPOSOMAL

Fecha: 01/04/2019

Interesado: Dirección Técnica de Medicamentos y Productos Biológicos

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la inclusión del medicamento Anfotericina B Liposomal dentro del listado de medicamentos vitales no disponibles (LMVND) frente a la baja oferta del medicamento en el mercado, de acuerdo al análisis de la oferta/demanda.

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

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.
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

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Toxicidad
 - Farmacocinética
 - Condiciones de comercialización
 - Restricciones especiales
4. El medicamento Anfotericina B liposomal se encuentra incluido en las normas farmacológicas 4.1.2.0.N10
5. El medicamento Anfotericina B liposomal cuenta con evaluación farmacológica aprobada para las siguientes indicaciones “indicado como medicamento alternativo a la Anfotericina convencional en situaciones donde la toxicidad, particularmente renal impide el uso de la convencional:
- El tratamiento de infecciones micóticas sistémicas y/o profundas.
 - El tratamiento empírico en fiebre de origen desconocido (FOD) en pacientes neutropénicos (fiebre persistente, que no responde a un mínimo de 96 horas de tratamiento antibiótico) y que se sospeche infección micótica.
 - La terapia de la leishmaniasis visceral”
6. Se ha verificado que actualmente no existen medicamentos disponibles para la indicación “terapia de la leishmaniasis visceral” 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 “terapia de la leishmaniasis visceral” ya que a la fecha existe disponibilidad en el mercado de Anfotericina B lipídica

- Anfotericina B (Liposomal) Polvo para reconstituir a suspensión inyectable x 1,7 mg/1mL
- Anfotericina B (Liposomal) Polvo liofilizado para solución para infusión de 2,5 mg/1mL
- Anfotericina B (Liposomal) Polvo liofilizado para solución para infusión de 1,7 mg/1mL
- Anfotericina B (Liposomal) suspensión inyectable 1mg/1mL

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.1.12.3 YODOPOVIDONA Solución oftálmica 25 mg/*1mL y 50 mg/1mL

Fecha: 01/04/2019

Interesado: Dirección Técnica de Medicamentos y Productos Biológicos

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento Yodopovidona solución oftálmica del listado de medicamentos vitales no disponibles (LMVND) frente a la estabilización del medicamento en el mercado, de acuerdo al análisis de la oferta/demanda

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ha revisado la información allegada sobre la disponibilidad del medicamento en el país y que se han subsanado las condiciones de desabastecimiento, que originaron la inclusión en el listado de medicamentos vitales no disponibles

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima excluye del listado el medicamento YODOPOVIDONA Solución oftálmica 25 mg/*1mL y 50 mg/1mL. Se recuerda a los titulares la obligatoriedad de reportar la no comercialización (Decreto 843/2016) y que para este reporte cuentan con el módulo traza en Invima a un clic: <http://www.invima.gov.co> > consultas y servicios en línea > Invima a un clic como lo estipula en la circular 1000-007-19 que encuentran en www.invima.gov.co> normatividad > Normatividad interna > circulares > circulares internas > Medicamentos síntesis química y biológicos

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.12.4	MEPIVACAINA CLORHIDRATO + ADRENALINA	Solución inyectable	20 mg + 10 µg / 1 mL
	MEPIVACAINA CLORHIDRATO + ADRENALINA	Solución inyectable	20 mg + 10 µg / 1 mL
	MEPIVACAINA CLORHIDRATO + ADRENALINA	Solución inyectable	20,56 mg + 12,22 µg / 1 mL
	MEPIVACAÍNA CLORHIDRATO + EPINEFRINA	Solución inyectable	20 mg + 0,01 mg / 1mL
	MEPIVACAÍNA CLORHIDRATO + EPINEFRINA	Solución inyectable	20 mg + 12,5 µg / 1 mL

Fecha: 01/04/2019

Interesado: Dirección Técnica de Medicamentos y Productos Biológicos

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento mepivacaina clorhidrato + adrenalina del listado de medicamentos vitales no disponibles (LMVND) frente a la estabilización del medicamento en el mercado, de acuerdo al análisis de la oferta/demanda

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ha revisado la información allegada sobre la disponibilidad del medicamento en el país y que se han subsanado las condiciones de desabastecimiento, que originaron la inclusión en el listado de medicamentos vitales no disponibles Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima excluye del listado los medicamentos

MEPIVACAINA CLORHIDRATO + ADRENALINA	Solución inyectable	20 mg + 10 µg / 1 mL	19.6.0.0.N20
MEPIVACAINA CLORHIDRATO + ADRENALINA	Solución inyectable	20 mg + 10 µg / 1 mL	19.6.0.0.N20
MEPIVACAINA CLORHIDRATO + ADRENALINA	Solución inyectable	20,56 mg + 12,22 µg / 1 mL	19.6.0.0.N20

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



MEPIVACAÍNA CLORHIDRATO + EPINEFRINA	Solución inyectable	20 mg + 0,01 mg / 1mL	19.6.0.0.N20
MEPIVACAÍNA CLORHIDRATO + EPINEFRINA	Solución inyectable	20 mg + 12,5 µg / 1 mL	19.6.0.0.N20

Se recuerda a los titulares la obligatoriedad de reportar la no comercialización (Decreto 843/2016) y que para este reporte cuentan con el módulo traza en Invima a un clic: <http://www.invima.gov.co> > consultas y servicios en línea > Invima a un clic como lo estipula en la circular 1000-007-19 que encuentran en www.invima.gov.co> normatividad > Normatividad interna > circulares > circulares internas > Medicamentos síntesis química y biológicos

3.1.12.5	LIDOCAINA CLORHIDRATO + EPINEFRINA	Solución inyectable	10 mg + 5 µg / 1 mL
	LIDOCAINA CLORHIDRATO + EPINEFRINA	Solución inyectable	20 mg + 0,0125 mg /1 mL
	LIDOCAINA CLORHIDRATO + EPINEFRINA	Solución inyectable	20 mg + 0,02 mg / 1 mL
	LIDOCAINA CLORHIDRATO + EPINEFRINA	Solución inyectable	20 mg + 0,01 mg/1mL
	LIDOCAINA CLORHIDRATO + EPINEFRINA	Solución inyectable	20 mg + 0.005 mg / 1 mL
	LIDOCAINA CLORHIDRATO + ADRENALINA	Solución inyectable	36 mg + 22,5 µg / 1,8 mL
	LIDOCAINA CLORHIDRATO + ADRENALINA	Solución inyectable	36 mg + 18 µg / 1,8 mL

Fecha: 01/04/2019

Interesado: Dirección Técnica de Medicamentos y Productos Biológicos

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento lidocaína clorhidrato + adrenalina del listado

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de medicamentos vitales no disponibles (LMVND) frente a la estabilización del medicamento en el mercado, de acuerdo al análisis de la oferta/demanda

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ha revisado la información allegada sobre la disponibilidad del medicamento en el país y que se han subsanado las condiciones de desabastecimiento, que originaron la inclusión en el listado de medicamentos vitales no disponibles Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima excluye del listado los medicamentos

LIDOCAINA CLORHIDRATO + EPINEFRINA	Solución inyectable	10 mg + 5 µg / 1 mL
LIDOCAINA CLORHIDRATO + EPINEFRINA	Solución inyectable	20 mg + 0,0125 mg /1 mL
LIDOCAINA CLORHIDRATO + EPINEFRINA	Solución inyectable	20 mg + 0,02 mg / 1 mL
LIDOCAINA CLORHIDRATO + EPINEFRINA	Solución inyectable	20 mg + 0,01 mg/1mL
LIDOCAINA CLORHIDRATO + EPINEFRINA	Solución inyectable	20 mg + 0.005 mg / 1 mL
LIDOCAINA CLORHIDRATO + ADRENALINA	Solución inyectable	36 mg + 22,5 µg / 1,8 mL
LIDOCAINA CLORHIDRATO + ADRENALINA	Solución inyectable	36 mg + 18 µg / 1,8 mL

Se recuerda a los titulares la obligatoriedad de reportar la no comercialización (Decreto 843/2016) y que para este reporte cuentan con el módulo traza en Invima a un clic: <http://www.invima.gov.co> > consultas y servicios en línea > Invima a un clic como lo estipula en la circular 1000-007-19 que encuentran en www.invima.gov.co > normatividad > Normatividad interna > circulares > circulares internas > Medicamentos síntesis química y biológicos

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.12.6 TOLVAPTAN

Radicado: 20191075524

Fecha: 24/04/2019

Interesado: Diana María Quintero Calvache/Juan Sebastián Valencia Quintero

Los interesados solicitan a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora realizar la evaluación farmacológica del medicamento Tolvaptan para el manejo de los pacientes que cursan con enfermedad Poliquística renal dominante, (no aportan pago de tarifa ni la documentación necesaria para realizar este trámite) y la inclusión del medicamento en el listado de medicamentos vitales no disponibles

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora precisa:

1. A la fecha no ha sido solicitada la evaluación farmacológica del producto Tolvaptan por interesados en la comercialización y distribución en el país.
2. La Evaluación farmacológica es realizada por la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas indicaciones y Medicamentos Biológicos, SEMNNIMB de la Comisión Revisora del Invima, donde se analiza la evidencia científica presentada que debe demostrar la eficacia y seguridad del medicamento. En el caso de medicamentos de síntesis, incluye estudios preclínicos, clínicos y plan de gestión de riesgos.

La evaluación 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. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para solicitar la evaluación farmacológica cuentan con la información disponible en la siguiente ruta

www.invima.gov.co > Ítems de interés > Salas Especializadas > Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos > Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos > Documentos para la Presentación de la Evaluación Farmacológica de Molécula Nueva > Guía para la Presentación de la Evaluación Farmacológica de Molécula Nueva - SEMNNIMB. La tarifa se encuentra en www.invima.gov.co > Trámites y servicios > tarifas vigentes 4049-1

En el caso de que no se trate del medicamento innovador deben presentar los estudios que demuestren la bioequivalencia

3. 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

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Para la inclusión del medicamento en las Normas farmacológicas debe haberse evaluado y aprobado la evaluación farmacológica por la Sala especializada de la Comisión Revisora.

La solicitud de evaluación farmacológica puede incluir la solicitud de inclusión del medicamento en el listado de medicamentos vitales o disponibles. Deben aportar la información necesaria para demostrar que el producto es indispensable, irremplazable que no cuenta con sustitutos en el mercado, que no se encuentre en investigación clínica para las indicaciones con que presenta la solicitud y que por razones de baja rentabilidad no se comercialice en el país

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora requiere que se radique en el Invima, el trámite de la evaluación farmacológica de Tolvaptan, incluyendo la solicitud de inclusión en normas farmacológicas y en el Listado de Medicamentos vitales no disponibles con los soportes establecidos para tal fin en la norma citada y descritos en las rutas ya mencionadas

3.1.12.7 ÁCTINIUM 225/BISMUTO 213

Radicado: 20191066694

Fecha: 09/04/2019

Interesado: Pharma Nuclear

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima el análisis de la inclusión del producto radiofarmacéutico actinium 225/bismuto 213, en del listado de medicamentos vitales no disponibles (LMVND).

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora (SEM) del Invima ha revisado la solicitud teniendo en cuenta la siguiente información:

1. La Normatividad relacionada con las inclusiones y exclusiones de

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.**
- 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:**

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Eficacia
 - Seguridad
 - Dosificación
 - Indicaciones
 - Contraindicaciones, interacciones, y advertencias
 - Relación beneficio-riesgo
 - Toxicidad
 - Farmacocinética
 - Condiciones de comercialización
 - Restricciones especiales
4. El producto radiofarmacéutico actinium 225/bismuto 213 no cuenta con evaluación farmacológica aprobada
5. El producto radiofarmacéutico actinium 225/bismuto 213 no se encuentra incluido en las Normas farmacológicas

Para solicitar la evaluación farmacológica cuentan con la información disponible en la siguiente ruta

www.invima.gov.co > Ítems de interés > Salas Especializadas > Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos > Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos > Documentos para la Presentación de la Evaluación Farmacológica de Molécula Nueva > Guía para la Presentación de la Evaluación Farmacológica de Molécula Nueva - SEMNNIMB. La tarifa se encuentra en www.invima.gov.co > Trámites y servicios > tarifas vigentes 4049-1

En el caso de que no se trate del medicamento innovador deben presentar los estudios que demuestren la bioequivalencia

La solicitud de evaluación farmacológica puede incluir la solicitud de inclusión del medicamento en el listado de medicamentos vitales o disponibles. Deben aportar la información necesaria para demostrar que el producto es indispensable, irremplazable que no cuenta con sustitutos en el mercado, que no se encuentre en investigación clínica para las indicaciones con que presenta la solicitud y que por razones de baja rentabilidad no se comercialice en el país

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora requiere que se radique en el Invima, el trámite de la evaluación farmacológica del medicamento solicitado, incluyendo la solicitud de inclusión en normas farmacológicas y en el Listado de Medicamentos vitales no disponibles con los soportes establecidos para tal fin en la norma citada y descritos en las rutas ya mencionadas

3.1.12.8 ÁCIDO CÓLICO CÁPSULAS 50 y 250 mg

Radicado: 20181248072

Fecha: 04/12/2018, 29/03/2019

Interesado: Valentech Pharma Colombia S.A.S

El interesado aporta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora información en calidad de respuesta a los requerimientos para el análisis de la inclusión del medicamento Ácido Cólico capsulas 50mg y 250mg dentro del listado de medicamentos vitales no disponibles (LMVND) solicitud incluida en la evaluación farmacológica

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ha revisado la información allegada y la disponible en el Invima identificando que:

1. El medicamento Ácido Cólico capsulas 50 mg y 250mg cuenta con evaluación farmacológica aprobada para “(...) está indicado para el tratamiento de errores congénitos en la síntesis de ácidos biliares primarios debido a una deficiencia de 3βhidroxi-Δ5-C27-esteroide oxidorreductasa o una deficiencia de Δ4-3- oxoesteroide-5β-reductasa en lactantes, niños y adolescentes desde 1 mes hasta 18 años de edad y adultos”

2. El principio activo: Ácido Cólico capsulas 50 mg y 250 mg se encuentra incluido en las Normas farmacológicas: 8.2.7.0.N180

Se ha verificado que actualmente no existen otras alternativas terapéuticas con la totalidad de las indicaciones de este medicamento

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

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



forma temporal en el Listado de Medicamentos Vitales no disponibles los siguientes medicamentos para ser usado en las indicaciones aprobadas por la SEM

Ácido cólico cápsulas 50 y 250 mg

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 – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

**3.1.12.9 MACROAGREGADOS DE ALBUMINA HUMANA PLASMÁTICA
2 mg/15mL**

Radicado: 20191062383
Fecha: 04/04/2019
Interesado: Selig de Colombia

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la incluir el medicamento macroagregados de albumina humana plasmática 2 mg/15mL dentro del listado de medicamentos vitales no disponibles por presunto desabastecimiento, sin allegar soportes.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ha revisado la información allegada y la disponible en el Invima identificando que:

El medicamento de la referencia cuenta con evaluación farmacológica aprobada para gammagrafía de perfusión pulmonar, como indicación secundaria, los macroagregados de albumina (99MTC) pueden ser utilizados en venogammagrafias.

El medicamento macroagregados de albumina humana plasmática, dispone de

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



registro sanitario INVIMA 2009M-0009703 que se encuentra vigente y se encuentra en normas farmacológicas 1.2.0.0.N20

El interesado no aportó los soportes que demuestre lo solicitado por el Decreto 481/2004 en lo referente a:

- **Que se trate de un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes que no tiene sustitutos en el mercado. (Concepto de sociedad científica, revisión científica del estado del arte con literatura especializada, estudios clínicos finalizados, guías de tratamientos actualizadas o revisiones sistemáticas de buena calidad, por ejemplo)**
- **Cumpla con la definición de medicamento vital no disponible en lo estipulado en la norma vigente “que por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes”**
- **La información allegada no contiene soportes que documenten la presunta alerta de desabastecimiento**

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima considera que el interesado debe aportar la información dar respuesta a los hallazgos mencionados, que permita verificar que cumple con lo estipulado en el Decreto 481/2004 “Por el cual se dictan normas tendientes a incentivar la oferta de medicamentos vitales no disponibles en el país” para ingresar el medicamento al listado de medicamentos vitales no disponibles y realizar el reporte de la alerta de desabastecimiento de medicamento con los debidos soportes al enlace dispuesto en la siguiente ruta: www.invima.gov.co > ítems de interés > Desabastecimiento de medicamentos > reporte de desabastecimiento aquí.

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.13 UNIFICACIONES

3.1.13.1 EFAVIRENZ

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Efavirenz en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

Concentración: Cada tableta recubierta contiene: 600 mg de Efavirenz.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Tratamiento combinado antiviral de adultos, adolescentes y niños infectados con el VIH-1.

Contraindicaciones:

Efavirenz está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa a cualquiera de sus componentes.

Efavirenz no debe ser administrado concomitantemente con terfenadina, astemizol, cisaprida, midazolam, triazolam, pimozida, bepridil, o alcaloides ergóticos (por ejemplo, ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina), porque la competencia por el CYP3A4 del efavirenz podría resultar en inhibición del metabolismo de estos medicamentos y crear el potencial de eventos adversos serios y/o amenazantes para la vida (ej. arritmias cardíacas, sedación prolongada o depresión respiratoria).

El uso concomitante de Efavirenz con elbasvir / grazoprevir está contraindicado debido a las disminuciones significativas esperadas en las concentraciones plasmáticas de elbasvir y grazoprevir. Este efecto se debe a una inducción de CYP3A4 por efavirenz y se espera que resulte en la pérdida de la respuesta virológica de elbasvir / grazoprevir.

Efavirenz no debe ser administrado concomitantemente con dosis estándar de voriconazol, porque el efavirenz disminuye significativamente la concentración plasmática de voriconazol mientras que el voriconazol también incrementa significativamente la concentración plasmática de efavirenz.

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*): Los pacientes en tratamiento con efavirenz no deben utilizar concomitantemente productos que contengan la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) ya que se puede esperar que esto resulte en concentraciones reducidas en plasma de efavirenz. Este efecto es debido a una inducción del CYP3A4 y puede resultar en pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia.

Advertencias y Precauciones:

Precauciones y Advertencias:

Efavirenz no debe ser utilizado como único agente para tratar al VIH o agregado como un único agente a un régimen que esté fallando. La elección de agentes antirretrovirales nuevos para utilizarse en combinación con efavirenz deberá tener en cuenta la posibilidad de resistencia viral cruzada. Cuando se prescriben medicamentos concomitantemente con Efavirenz, se recomienda a los médicos consultar la circular del producto del fabricante correspondiente.

Si cualquier medicamento antirretroviral en un régimen de combinación es interrumpido debido a sospecha de intolerancia, se debe considerar seriamente la discontinuación simultánea de todos los medicamentos antirretrovirales. Los medicamentos antirretrovirales deben reiniciarse al mismo tiempo una vez que se resuelvan los síntomas de la intolerancia. No se aconseja la monoterapia intermitente y la reintroducción secuencial de agentes antirretrovirales debido al aumento del potencial para la selección de virus mutantes resistentes a los medicamentos.

No se recomienda la coadministración de Efavirenz en combinación con productos que contienen efavirenz (p.ej. ATRIPLA), a menos que se necesite para ajuste de dosis (p. ej, con rifampicina).

Se han observado malformaciones en fetos de animales tratados con efavirenz; por lo tanto, debería evitarse el embarazo en las mujeres que reciben Efavirenz. Se recomienda emplear métodos anticonceptivos de barrera en combinación con otros métodos anticonceptivos (ej. anticonceptivos orales u otros hormonales).

Interacciones Farmacológicas: Las concentraciones en plasma de efavirenz pueden ser alteradas por sustratos, inhibidores o inductores del CYP3A4. Igualmente, efavirenz puede alterar las concentraciones plasmáticas de

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



medicamentos metabolizados por el CYP3A4 o CYP2B6. El principal efecto de efavirenz en el estado estacionario es la inducción de CYP3A4 y CYP2B6.

Sin embargo, efavirenz ha demostrado efectos inhibitorios del CYP3A4 *in vitro*; por tanto, existe un potencial teórico de que se incrementen temporalmente los niveles del medicamento por agentes metabolizados por el CYP3A4.

Prolongación del Intervalo QTc: Se ha observado una prolongación del intervalo QTc con el uso de efavirenz. Considere las alternativas a Efavirenz cuando se coadministra con un fármaco con un riesgo conocido de Torsade de Pointes o cuando se administra a pacientes con mayor riesgo de Torsade de Pointes.

Erupción Cutánea: Se ha reportado erupción cutánea leve a moderada en los estudios clínicos con Efavirenz que usualmente se resuelve aun cuando se continúe la terapia. Antihistamínicos y/o corticosteroides apropiados pueden mejorar la tolerancia y acelerar la resolución de la erupción. Erupciones severas asociadas con ampollas, descamación húmeda o ulceración han sido reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con Efavirenz. La incidencia de eritema multiforme o síndrome de Stevens-Johnson fue del 0.14%. Efavirenz debería ser descontinuado en pacientes que desarrollan erupciones severas asociadas con formación de ampollas, descamación, compromiso de las mucosas o fiebre. No se recomienda Efavirenz para pacientes que han tenido una reacción cutánea que ha puesto en peligro sus vidas (p.ej., Síndrome de Stevens-Johnson). Si la terapia con Efavirenz se discontinúa, debería considerarse también interrumpir la terapia con los otros agentes antirretrovirales para evitar el desarrollo de virus resistentes a los medicamentos.

Se reportaron erupciones en 59 de 182 niños (32%) tratados con Efavirenz en tres estudios clínicos para una mediana de 123 semanas. La erupción cutánea fue severa en 6 pacientes. La mediana del tiempo de inicio de erupción cutánea en los pacientes pediátricos fue de 27 días (rango de 3-1504 días). Puede considerarse profilaxis con antihistamínicos apropiados previo al inicio de la terapia con Efavirenz en niños.

Síntomas psiquiátricos: Se han reportado experiencias adversas psiquiátricas en pacientes tratados con efavirenz. Pacientes con historia de desórdenes psiquiátricos parecen tener mayor riesgo para estas experiencias adversas psiquiátricas serias. También ha habido reportes postmercado de muertes por suicidio, alucinaciones, comportamiento psicótico y catatonia, aunque no es

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



posible determinar a partir de estos reportes una relación causal con el uso de efavirenz. Se debería recomendar a los pacientes que en caso de presentar estos síntomas deben contactar inmediatamente a su médico para establecer si dichos síntomas están relacionados con el uso de efavirenz y de ser así, determinar si el riesgo de continuar la terapia es mayor que el beneficio.

Síntomas del Sistema Nervioso: En estudios clínicos se han reportado frecuentemente efectos colaterales que incluyen, pero no se limitan a síntomas de mareo, insomnio, somnolencia, alteración en la concentración y sueños anormales en pacientes tomando efavirenz 600 mg diariamente. Los síntomas del sistema nervioso inician usualmente durante el primero o segundo día del tratamiento y usualmente se resuelven después de las primeras dos a cuatro semanas. Se debería informar a los pacientes que si ocurren, estos síntomas comunes típicamente mejorarán con la terapia continua y no predicen el inicio de cualquiera de los otros síntomas psiquiátricos menos frecuentes.

Convulsiones: raramente se han observado convulsiones en pacientes adultos y pediátricos que reciben efavirenz, generalmente en presencia de historia médica conocida de convulsiones. Los pacientes que están recibiendo terapia concomitante con medicamentos anticonvulsivantes metabolizados primariamente en el hígado, como fenitoína, carbamazepina y fenobarbital pueden requerir monitoreo periódico de los niveles plasmáticos. En un estudio de interacción con otros medicamentos, las concentraciones plasmáticas de carbamazepina fueron disminuidas cuando la carbamazepina fue co-administrada con efavirenz. Se debe mantener precaución en cualquier paciente con historia de convulsiones.

Efecto con el alimento: la administración de Efavirenz con al alimento puede incrementar la exposición de efavirenz y puede llevar a cabo un incremento en la frecuencia de efectos indeseables. Se puede considerar la toma de con el estómago vacío, preferiblemente a la hora de acostarse.

Síndrome de reconstitución inmune: el síndrome de reconstitución inmune ha sido reportado en pacientes tratados con terapia de combinación antiretroviral (CART por sus siglas en inglés), incluyendo Efavirenz.

Durante la fase inicial del tratamiento, un paciente cuyo sistema inmunológico responde a CART puede desencadenar una respuesta antiinflamatoria a las infecciones oportunistas indolentes o residuales, las cuales pueden necesitar evaluaciones adicionales y tratamiento.

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves) también han sido reportados para ocurrir en el escenario de reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo reportado para el inicio es más variable, y estos eventos pueden ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento.

Peso y parámetros metabólicos

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC), aunque se considera que la etiología de esta patología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Poblaciones Especiales: Efavirenz no está recomendado para pacientes con falla hepática moderada o severa debido a resultados insuficientes para determinar si es necesario un ajuste de dosis. Debido al extenso metabolismo de efavirenz mediado por la enzima citocromo P450 y la experiencia clínica limitada en pacientes con enfermedad hepática crónica, se recomienda mantener precaución en la administración de Efavirenz en pacientes con enfermedad hepática. Los pacientes con hepatitis crónica B ó C tratados en combinación con una terapia antirretroviral tienen un mayor riesgo de presentar eventos adversos hepáticos severos y potencialmente fatales. Algunos de los reportes post-mercadeo de falla hepática ocurrieron en pacientes sin falla hepática pre-existente u otro factor de riesgo identificable. El monitoreo de la enzima hepática debería ser considerado en pacientes con disfunción hepática pre-existente u otros factores de riesgo.

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La farmacocinética de efavirenz no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia renal; sin embargo, menos del 1% de la dosis de efavirenz es excretada sin cambios en la orina, por lo que el impacto de alteración renal sobre la eliminación de efavirenz debería ser mínimo.

No hay experiencia de uso en pacientes con falla renal severa, es recomendado realizar un monitoreo cercano de seguridad en este tipo de pacientes.

Enzimas Hepáticas: En pacientes con sospecha o historia conocida de infección por Hepatitis B o C y en pacientes tratados con otros medicamentos asociados con toxicidad hepática, se recomienda el monitoreo de las enzimas hepáticas. En pacientes con elevaciones persistentes de la transaminasas séricas más de 5 veces sobre el límite superior normal, el beneficio de la terapia continuada con Efavirenz requiere ser evaluado contra el riesgo desconocido de toxicidad hepática significativa.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

No debe utilizarse efavirenz durante el embarazo a no ser que la situación clínica del paciente requiera dicho tratamiento. Las mujeres en edad fértil deben someterse a una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con efavirenz.

Anticoncepción en hombres y mujeres

Se deberán utilizar siempre anticonceptivos de barrera en combinación con otros métodos anticonceptivos (por ejemplo, anticonceptivos orales u otros anticonceptivos hormonales). Debido a la larga vida media de efavirenz, se recomienda el uso de medidas anticonceptivas adecuadas durante 12 semanas tras finalizar el tratamiento con efavirenz.

Embarazo

Ha habido siete notificaciones retrospectivas de hallazgos relacionados con defectos del tubo neural, incluyendo meningocele, todos en madres expuestas a regímenes conteniendo efavirenz (excluyendo cualquier comprimido que contiene la combinación a dosis fija de efavirenz) en el primer trimestre. Se han notificado dos casos adicionales (1 prospectivo y 1 retrospectivo) incluyendo acontecimientos relacionados con defectos del tubo neural con el comprimido que contiene la combinación a dosis fija de efavirenz, emtricitabina, y tenofovir disoproxil fumarato. No se ha establecido una relación

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



causal de estos acontecimientos con el uso de efavirenz, y se desconoce el denominador. Debido a que los defectos del tubo neural ocurren en las primeras 4 semanas del desarrollo fetal (momento del cierre de los tubos neurales), este riesgo potencial afectaría a mujeres expuestas a efavirenz durante el primer trimestre de embarazo.

Desde julio de 2013, el Registro de Embarazos con Antirretrovirales (APR, por sus siglas en inglés) ha recibido notificaciones prospectivas de 904 embarazos expuestos durante el primer trimestre a regímenes que contienen efavirenz, que resultaron en 766 nacidos vivos. Se notificó un caso de defecto del tubo neural, y la frecuencia y el patrón de los otros defectos congénitos fueron similares a los observados en niños expuestos a regímenes que no contenían efavirenz, así como los observados en controles VIH negativos. La incidencia de los defectos del tubo neural en la población general varía entre 0,5-1 caso por 1.000 recién nacidos vivos.

Se han observado malformaciones en fetos de monos tratados con efavirenz.

Lactancia

Se ha mostrado que efavirenz se excreta en la leche materna. No hay datos suficientes sobre los efectos de efavirenz en recién nacidos/niños. No se puede excluir el riesgo en niños. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con efavirenz. Se recomienda que las mujeres infectadas por VIH no den el pecho a sus hijos bajo ninguna circunstancia para evitar la transmisión del VIH.

Fertilidad

El efecto de efavirenz sobre la fertilidad de ratas macho o hembra solamente ha sido evaluado a dosis que alcanzaron exposiciones sistémicas al medicamento equivalentes o por debajo de las alcanzadas en humanos a las dosis recomendadas de efavirenz. En estos estudios, efavirenz no afectó al apareamiento ni a la fertilidad de ratas macho o hembra (dosis hasta 100 mg/kg/bid), y no afectó al esperma ni a las crías de las ratas macho tratadas (dosis hasta 200 mg/bid). El rendimiento reproductivo de las crías nacidas de ratas hembra tratadas con efavirenz no se vio afectado.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Efavirenz puede producir mareos, trastornos de la concentración y/o somnolencia. Se debe informar a los pacientes que, si presentan estos



síntomas, deben evitar tareas potencialmente peligrosas como conducir o utilizar máquinas.

Dosificación y Grupo Etario:

Este medicamento debe iniciarse por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por VIH.

Efavirenz debe administrarse en combinación con otros medicamentos antirretrovirales.

Con el objeto de mejorar la tolerancia de las reacciones adversas del sistema nervioso, se recomienda tomar la dosis al acostarse.

Adultos y adolescentes de peso superior a 40 kg

La dosis recomendada de efavirenz en combinación con un inhibidor de la proteasa y/o un inhibidor análogo nucleósido de la transcriptasa reversa (INTR) es de 600 mg por vía oral, una vez al día. Efavirenz puede tomarse con o sin las comidas, tal como se desee.

Los comprimidos recubiertos con película de efavirenz no son apropiados para niños que pesen menos de 40 kg. Para estos pacientes están disponibles las cápsulas duras de efavirenz.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de efavirenz en niños menores de 3 meses de edad o con peso inferior a 3,5 Kg. No hay datos disponibles.

Forma de administración

Se recomienda la administración de efavirenz con el estómago vacío. Se ha observado un aumento de las concentraciones de efavirenz tras la administración de efavirenz con alimentos, lo que podría producir un aumento en la frecuencia de las reacciones adversas

Vía de Administración:

Oral.

Interacciones:

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efavirenz es un inductor del CYP3A4 y CYP2B6. Otros compuestos que son sustratos del CYP3A4 o CYP2B6 pueden tener concentraciones plasmáticas reducidas cuando se coadministran con efavirenz.

Medicamentos que prolongan el intervalo QT

Hay poca información disponible sobre el potencial de una interacción farmacodinámica entre efavirenz y fármacos que prolongan el intervalo QTc. Se ha observado una prolongación del intervalo QTc con el uso de efavirenz. Considere alternativas a efavirenz cuando es co-administrado con un medicamento con un riesgo conocido de Torsade de Pointes.

Agentes Antiretrovirales Concomitantes

Fosamprenavir cálcico: para la coadministración con fosamprenavir y ritonavir, se debe consultar la información de prescripción para Fosamprenavir cálcico.

Atazanavir: Efavirenz disminuye la exposición a atazanavir. Consulte en la información para prescribir de atazanavir los lineamientos para la coadministración con efavirenz.

Indinavir: Cuando un incremento en la dosis de indinavir (1000 mg cada 8 horas) fue administrado con efavirenz (600mg una vez al día) en voluntarios sanos, el ABC y la C_{min} de indinavir se redujeron aproximadamente 33 -46% y 39-57% respectivamente, comparado a la administración de indinavir sólo a la dosis estándar (800mg cada 8 horas). Diferencias similares en el ABC y la C_{max} de indinavir también fueron observadas en sujetos infectados con VIH quienes recibieron indinavir (1000mg cada 8 horas) con efavirenz (600mg una vez al día) comparado con indinavir administrado solo (800mg cada 8 horas). No se conoce la dosis óptima de indinavir, cuando es administrado en combinación con efavirenz. Un incremento en la dosis de indinavir a 1000mg cada 8 horas no compensa el incremento en el metabolismo de indinavir debido al efavirenz.

Cuando es administrado Efavirenz 600 mg una vez al día con indinavir/ritonavir 800/100 mg dos veces por día en pacientes infectados con VIH-1 (n=6), la farmacocinética del indinavir y el Efavirenz fueron comparables a los perfiles de voluntarios no infectados.

Lopinavir/ritonavir: se observó una reducción significativa en la C_{min} del lopinavir cuando una combinación de Lopinavir/ritonavir fue administrada

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



concomitantemente con Efavirenz, en comparación al caso cuando Lopinavir/ritonavir se administran solas. Debe considerarse un aumento de la dosis de cápsulas o solución oral de lopinavir/ritonavir a 533/133 mg (4 cápsulas o 6.5 mL) dos veces al día y en compañía de alimentos cuando se usa en combinación con el Efavirenz. Consulte la información para prescribir para Lopinavir/ritonavir tabletas para obtener una guía de administración concomitante con esta formulación de efavirenz.

Darunavir/ritonavir: Cuando se administra efavirenz (600 mg una vez al día) en combinación con darunavir/ritonavir (800/100 mg una vez al día) esto puede resultar en una C_{min} subóptima para darunavir. Si efavirenz va a ser utilizado en combinación con darunavir/ritonavir, debería utilizarse el régimen de darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día. Consulte la información para prescribir de darunavir/ritonavir para obtener orientación sobre la administración conjunta con efavirenz.

Maraviroc: El ABC₁₂ y la C_{max} de maraviroc (100mg dos veces al día) administrado con efavirenz (600mg una vez al día) disminuyeron en 45% y 51% respectivamente al ser comparados con maraviroc administrado solo. Consulte en la información para prescribir de maraviroc los lineamientos para la coadministración con efavirenz.

Raltegravir: El ABC, C_{max}, y C_{mín} de raltegravir (400 mg dosis única) fueron disminuidos en un 36%, 36% y 21%, respectivamente, cuando fue administrado con efavirenz (600 mg una vez al día) comparado con raltegravir solo. El mecanismo de la interacción es la inducción por parte del efavirenz de la enzima UGT1A1. No se necesita ajuste de dosis para el raltegravir.

Ritonavir: Cuando efavirenz 600 mg (administrado una vez al día a la hora de dormir) y ritonavir 500 mg (administrado cada 12 horas) fueron estudiados en voluntarios no infectados, la combinación no fue bien tolerada y se asoció con una mayor frecuencia de experiencias clínicas adversas (ej. vértigo, náuseas, parestesias) y anormalidades de laboratorio (enzimas hepáticas elevadas). Se recomienda el monitoreo de las enzimas hepáticas cuando efavirenz sea utilizado en combinación con ritonavir.

Saquinavir: Cuando saquinavir (1200 mg administrados 3 veces al día, formulación de gel suave) fue administrado con efavirenz, el ABC y la C_{max} de saquinavir fueron disminuidas en un 62% y un 45-50% respectivamente. No se

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



recomienda el uso de efavirenz en combinación con saquinavir como el único inhibidor de la proteasa.

Antivirales de VHC

Boceprevir: Cuando efavirenz (600 mg una vez al día) fue administrado con boceprevir (800 mg tres veces al día) se redujo la concentración plasmática mínima de boceprevir. (C_{min} ↓44%) El resultado clínico de esta reducción observada no se ha evaluado directamente.

Telaprevir: La administración concomitante de telaprevir y efavirenz resultó en una exposición reducida en el estado de equilibrio para telaprevir y efavirenz. Cuando fue administrado telaprevir 1125 mg cada 8 horas con efavirenz 600 mg una vez al día, el ABC, C_{max} , y C_{min} de telaprevir fueron disminuidos en un 18%, 14% y 25% en relación al telaprevir 750 mg cada 8 horas administrado solo y el ABC, C_{max} , y C_{min} de efavirenz fueron disminuidos en un 18%, 24% y 10%. Referirse a la información para prescribir de telaprevir para guía sobre la coadministración con efavirenz.

Simeprevir: La administración concomitante de simeprevir con efavirenz resultó en una disminución significativa de las concentraciones plasmáticas de simeprevir debido a inducción del CYP3A por efavirenz lo cual puede resultar en pérdida del efecto terapéutico del simeprevir. La coadministración de simeprevir con efavirenz no está recomendada. Por favor refiérase a la información para prescribir de simeprevir para mayor información.

Elbasvir / grazoprevir: la administración concomitante de efavirenz con elbasvir / grazoprevir reduce el ABC y la C_{max} de elbasvir en un 54% y 45%, respectivamente, y ABC y C_{max} de grazoprevir en 83% y 87%, respectivamente, en comparación con elbasvir / grazoprevir solo. La administración concomitante de efavirenz con elbasvir / grazoprevir está contraindicada porque puede llevar a la pérdida de la respuesta virológica a elbasvir / grazoprevir. Esta pérdida se debe a disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de elbasvir y grazoprevir causadas por la inducción de CYP3A4. Consulte la información de prescripción de elbasvir / grazoprevir para obtener más información.

Sofosbuvir / velpatasvir y sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir: Se ha demostrado que la administración concomitante de efavirenz con un régimen de

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento del VHC que contiene velpatasvir disminuye la exposición a velpatasvir. La administración concomitante de sofosbuvir / velpatasvir con efavirenz disminuyó el ABC, Cmax y Cmin de velpatasvir en un 53%, 47% y 57%, respectivamente, en comparación con sofosbuvir / velpatasvir solo. No se recomienda la administración concomitante de efavirenz con sofosbuvir / velpatasvir o sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir. Consulte la información de prescripción de sofosbuvir / velpatasvir y sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir para obtener más información.

Agentes Antimicrobianos

Rifamicinas: Rifampicina redujo el ABC un 26% y la Cmax de efavirenz un 20% en 12 voluntarios no infectados. La dosis de efavirenz debería ser aumentada a 800 mg/día cuando se toma con rifampicina en pacientes con un peso de 50 kg o más. No se recomienda ajustar la dosis de rifampicina cuando se administra con efavirenz. En un estudio en voluntarios no infectados, efavirenz indujo una reducción en la Cmax y ABC de rifabutin de 32% y 38% respectivamente e incrementó la depuración de rifabutin. El rifabutin no tuvo un efecto significativo en la farmacocinética de efavirenz. Esto sugiere que la dosis diaria de rifabutin se debería aumentar en un 50% al ser administrada con efavirenz y que la dosis de rifabutin puede ser duplicada en los regímenes en los cuales se administra rifabutin dos o tres veces por semana en combinación con efavirenz.

Claritromicina: La coadministración de 400 mg de efavirenz una vez al día con claritromicina administrada 500 mg cada 12 horas por siete días resultó en un efecto significativo del efavirenz sobre la farmacocinética de la claritromicina. El ABC y la Cmax de claritromicina disminuyeron 39% y 26% respectivamente, mientras que el ABC y la Cmax del hidroximetabolito de claritromicina fueron aumentados 34% y 49% respectivamente cuando se utilizaba en combinación con efavirenz. El significado clínico de estos cambios en los niveles plasmáticos de claritromicina no es conocido. En voluntarios no infectados, un 46% desarrollaron erupciones mientras recibieron efavirenz y claritromicina. No se recomienda ajustar la dosis de efavirenz cuando se administra con claritromicina. Deberían considerarse alternativas a la claritromicina.

Agentes Antifúngicos

Voriconazol: La coadministración de efavirenz (400mg una vez al día administración oral) con voriconazol (200mg cada 12 horas vía oral) en

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



voluntarios no infectados produjo una interacción en dos vías. El estado estacionario del ABC y de Cmax de voriconazol disminuyó a 77% y 61% respectivamente, mientras el estado estacionario de ABC y de Cmax de efavirenz se incrementó a 44% y 38% respectivamente. La coadministración de efavirenz y voriconazol está contraindicada

Seguido a la co-administración de efavirenz (300mg una vez al día por vía oral) con voriconazol (300mg dos veces al día) en voluntarios no infectados, el ABC y la Cmax de voriconazol disminuyeron 55% y 36% respectivamente, comparado con voriconazol 200mg sólo administrado dos veces al día; el ABC de efavirenz fue equivalente pero la Cmax disminuyó 14% comparado con efavirenz 600mg solo administrado una vez al día.

Seguido a la co-administración de efavirenz (300mg una vez al día por vía oral) con voriconazol (400mg dos veces al día) en voluntarios no infectados, el ABC de voriconazol disminuyó 7% y la Cmax aumentó 23% al ser comparado con voriconazol 200mg sólo administrado dos veces al día. No se consideraron estas diferencias como de relevancia clínica. El ABC de efavirenz se incrementó en 17% y la Cmax fue equivalente al ser comparada con efavirenz 600mg sólo administrado una vez al día.

Cuando efavirenz es coadministrado con voriconazol, la dosis de voriconazol de mantenimiento debería ser incrementada a 400mg dos veces al día y la dosis de efavirenz debería ser reducida 50% e.g. a 300mg una vez al día. Cuando el tratamiento con voriconazol es suspendido, la dosis inicial de efavirenz debería ser nuevamente establecida.

Itraconazol: La coadministración de efavirenz (600mg una vez al día por vía oral) con itraconazol (200mg por vía oral cada 12 horas) en voluntarios no infectados disminuyó el estado estacionario de la ABC, Cmax, y Cmin, de itraconazol en 39%, 37% y 44%, respectivamente y de hidroxí-itraconazol en 37%, 35% y 43% respectivamente, al ser comparado con itraconazol solo. La farmacocinética de efavirenz no se afectó. Debido a que no es posible realizar una recomendación para la dosis de itraconazol, debería considerarse un tratamiento antifúngico alternativo.

Posaconazol: La coadministración de efavirenz (400mg una vez al día por vía oral) con UposaconazolU (400mg dos veces al día por vía oral) disminuyó el ABC y la Cmax de Uposaconazol en 50% y 45% respectivamente, al ser

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



comparado con posaconazol sólo. El uso concomitante de posaconazol y efavirenz debería evitarse a menos que el beneficio en los pacientes supere al riesgo.

Agentes contra la malaria

Atovacuona y proguanil clorhidrato: La coadministración de efavirenz (600 mg una vez al día) con atovacuona y proguanil (250/100 mg dosis única) reduce el ABC y C_{máx} 75% y 44% para atovacuona y el ABC 43% para proguanil vía inducción de la glucoronidación. La administración concomitante de atovacuona/proguanil con efavirenz debería evitarse siempre que sea posible.

Artemeter/lumefantrina: La coadministración de efavirenz (600 mg una vez al día) con artemeter 20 mg/lumefantrina 120 mg tabletas (64- tabletas dosis por 3 días) resultó en una disminución en las exposiciones (ABC) para artemeter, dihidroartemisinina (metabolito activo del artemeter), y lumefantrina por aproximadamente 51%, 46%, y 21%, respectivamente. La exposición al efavirenz no fue afectada significativamente. Dado que las concentraciones disminuidas de artemeter, dihidroartemisinina, o lumefantrina pueden resultar en una disminución de la eficacia antimalárica, se recomienda precaución cuando sean coadministrados efavirenz y artemeter/lumefantrina tabletas.

Agentes reductores de lípidos

Se ha demostrado que la coadministración de Efavirenz con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa atorvastatina, pravastatina o simvastatina, reducen la concentración plasmática de la estatina en voluntarios no infectados.

Los niveles de colesterol han sido monitoreados periódicamente. Los ajustes en la dosis de estatinas pueden requerirse.

Atorvastatina: La coadministración de efavirenz (600mg una vez al día vía oral) con atorvastatina (10mg una vez al día, vía oral) en voluntarios no infectados, disminuye el estado estacionario del ABC y C_{max} de atorvastatina en 43% y 12%, respectivamente, de 2-hidroxi atorvastatina en 35% y 13% respectivamente, de 4-hidroxi atorvastatina en 4% y 47% respectivamente e inhibidores activos totales de la HMG-CoA reductasa en 34% y 20% respectivamente, comparado con la administración única de atorvastatina.



Pravastatina: La coadministración de efavirenz (600mg una vez al día, vía oral) con pravastatina (40mg una vez al día, vía oral) en voluntarios no infectados disminuye el estado estacionario de ABC y Cmax de pravastatina en 40% y 18% respectivamente, comparado con la administración única de pravastatina.

Simvastatina: La coadministración de efavirenz (600mg una vez al día, vía oral) con simvastatina (40mg una vez al día, vía oral) en voluntarios no infectados disminuyó el estado estacionario de ABC y Cmax de simvastatina en 69% y 76% respectivamente, de ácido de simvastatina en 58% y 51% respectivamente, inhibidores activos totales de la HMG-CoA reductasa en 60% y 62% respectivamente, e inhibidores totales de la HMG-CoA reductasa en 60% y 70% respectivamente comparado con la administración única de simvastatina.

La coadministración de efavirenz con atorvastatina, pravastatina o simvastatina no afectó los valores de ABC o Cmax de efavirenz. No fueron necesarios ajustes en la dosis para efavirenz.

Anticoagulantes

Warfarina/Acenocumarol: Las concentraciones plasmáticas y efectos son potencialmente incrementados o disminuidos por efavirenz.

Anticonvulsivantes:

Carbamacepina: La coadministración de efavirenz (600mg una vez al día, vía oral) con carbamacepina (400mg una vez al día) en voluntarios no infectados produjo una interacción en dos vías. El estado estacionario de ABC, Cmax y Cmin de carbamacepina disminuye 27%, 20% y 35% respectivamente, mientras el estado estacionario de ABC, Cmax y Cmin de efavirenz disminuye 36%, 21% y 47% respectivamente. El estado estacionario de ABC, Cmax y Cmin del metabolito activo epóxido de carbamacepina permanece invariable. Los niveles plasmáticos de la carbamacepina deberían ser monitoreados periódicamente. No existen datos con coadministración de altos niveles para ninguno de los medicamentos; sin embargo, no puede hacerse recomendación sobre la dosis y se debería considerar un tratamiento alternativo anticonvulsivante.

Otros anticonvulsivantes: No existen datos disponibles sobre las interacciones potenciales de efavirenz con fenitoína, fenobarbital, u otros anticonvulsivantes que son sustratos de las isoenzimas CYP450. Cuando el Efavirenz es



administrado concomitantemente con estos agentes, existe un riesgo potencial de incremento o reducción de concentraciones plasmáticas para cada agente, sin embargo, el monitoreo periódico de los niveles plasmáticos debe ser llevado a cabo. Estudios de interacciones específicas no han sido desarrollados con efavirenz y vigabatrina o gabapentina. Las interacciones clínicamente significativas no deberían ser esperadas debido a que vigabatrina y gabapentina son eliminados exclusivamente en la orina sin cambios y sería improbable el que compitan por las mismas enzimas metabólicas y vías de eliminación del efavirenz.

Otras interacciones Farmacológicas

Anticonceptivos Hormonales

Anticonceptivos Orales: Cuando un anticonceptivo oral (0.035mg de etinilestradiol / 0.25mg de norgestimato una vez diaria) y efavirenz (600 mg una vez diaria) fueron coadministrados por 14 días, efavirenz no tuvo efecto en las concentraciones de etinilestradiol, sin embargo las concentraciones plasmáticas de norelgestromina y levonorgestrel, metabolitos activos del norgestimato, disminuyeron marcadamente en presencia de efavirenz (el ABC, la Cmax y la Cmin, de la norelgestromina disminuyeron en 64%, 46% y 82% respectivamente y el ABC, la Cmax y la Cmin del levonorgestrel disminuyeron en 83%, 80% y 86 respectivamente). No se conoce la significancia clínica de estos efectos. No se observó ningún efecto del etinilestradiol/ norgestimato en las concentraciones plasmáticas del efavirenz.

Inyectable: La información disponible con respecto a la administración de efavirenz y el anticonceptivo hormonal inyectable es limitada. En un estudio de interacción farmacológica a 3 meses de acetato de depo-medroxiprogesterona (DMPA por sus siglas en inglés) y efavirenz, los niveles plasmáticos de progesterona en todos los individuos se mantuvo inferior a 5ng/mL, conllevando a la supresión de la ovulación.

Implantes: Podría esperarse una reducción en la exposición del etonogestrel debido a la inducción de CYP3A4 por efavirenz, y se han realizado reportes postmercado ocasionales sobre la falla anticonceptiva con etonogestrel en pacientes expuestos a efavirenz.

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inmunosupresores: Cuando se administra Efavirenz con un inmunosupresor metabolizado por la CYP3A4 (ej. Cliclosporina, tacrolimus o sirolimus), se puede esperar una disminución de la exposición al inmunosupresor, debido a la inducción de la CYP3A4. Puede ser requerido un ajuste de la dosis del inmunosupresor. Es recomendado el monitoreo de cerca de la concentración de los inmunosupresores por lo menos 2 semanas (hasta ser alcanzadas concentraciones estables) cuando se inicia o se detiene el tratamiento con efavirenz.

Metadona: En un estudio de consumidores de drogas IV infectados con VIH, la administración de efavirenz con metadona produjo una disminución de los niveles plasmáticos de metadona y signos de abstinencia opiácea. Se aumentó la dosis de metadona en un 22% promedio para aliviar los síntomas de abstinencia. Se debería monitorizar a los pacientes para signos de abstinencia y se debe aumentar la dosis de metadona requerida para aliviar estos síntomas de abstinencia.

Antidepresivos: No hay efectos clínicamente significativos en los parámetros farmacocinéticos cuando paroxetina y efavirenz son coadministrados. No es necesario ajustar la dosis de efavirenz ni de paroxetina cuando los medicamentos se coadministran. La sertralina no alteró significativamente la farmacocinética de efavirenz. Efavirenz disminuyó la Cmax, C24 y ABC de sertralina en 28.6, 46.3 y 39 %, respectivamente. La dosis de sertralina debe ser aumentada cuando se administra con efavirenz para compensar la inducción del metabolismo de sertralina por el efavirenz. Los aumentos de la dosis de sertralina deberían ser guiados por la respuesta clínica. Cuando se administró Bupropion (150 mg dosis única, de liberación sostenida) con efavirenz (600 mg una vez al día) se redujo el ABC y Cmax en un 55% y 34%, respectivamente. El ABC de hidroxibupropion no tuvo cambios y la Cmax se incrementó a través de la inducción del CYP2B6 en un 50%. El incremento de la dosis de bupropion debería guiarse por la respuesta clínica, pero no debería exceder la dosis máxima recomendada. No se requiere ajuste de efavirenz.

Cetirizina: La cetirizina no tuvo efecto significativo sobre los parámetros farmacocinéticos de efavirenz. Efavirenz disminuyó la Cmax de la cetirizina en 24% pero no alteró su ABC. No se espera que estos cambios sean clínicamente significativos. No es necesario ajustar la dosis de efavirenz ni de cetirizina cuando los medicamentos son coadministrados.

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lorazepam: Efavirenz aumento la Cmax de lorazepam y su ABC en 16.3 % y 7.3 % respectivamente. Es poco probable que la interacción farmacocinética de efavirenz sobre lorazepam sea clínicamente significativa. No es necesario ajustar la dosis de efavirenz ni de lorazepam cuando los medicamentos son coadministrados.

Bloqueadores de canales de Calcio: La coadministración de efavirenz (600mg al día por vía oral) con diltiazem (240mg al día por vía oral) en voluntarios no infectados disminuyó el estado estacionario de ABC, Cmax y Cmin del diltiazem en 69%, 60% y 63% respectivamente; para el desacetil diltiazem en 75%, 64% y 62% respectivamente; y N – monodesmetil diltiazem en 37%, 28% y 37% respectivamente, comparado con la administración de diltiazem sólo. Los ajustes de dosis para diltiazem deberían ser guiados a partir de la respuesta clínica (consulte la circular de producto diltiazem).

Aunque los parámetros farmacocinéticos de efavirenz se incrementaron ligeramente (11-16%), no se considera que estos cambios presenten relevancia clínica y por lo tanto, no se requiere ajuste en la dosis para efavirenz cuando se administra con diltiazem.

No se encuentran disponibles datos sobre las interacciones de efavirenz con otros bloqueadores de los canales de calcio que sean sustratos de la enzima CYP3A4 (e.g. verapamilo, felodipino, nifedipino, nicardipino). Cuando efavirenz es administrado de manera concomitante con estos agentes, existe una reducción potencial de las concentraciones plasmáticas del bloqueador de los canales de Calcio. Los ajustes de dosis deberían ser guiados a partir de la respuesta clínica (consulte la circular de producto del fabricante del bloqueador de canal de calcio).

Pruebas de Interacción con Canabinoides: Efavirenz no se une a los receptores canabinoides. Se han reportado resultados falsos positivos de la prueba urinaria de canabinoides con algunos ensayos de screening en voluntarios no infectados e infectados con VIH que recibieron efavirenz. La confirmación de las pruebas de screening positivas para canabinoides por un método más específico tal como la cromatografía de gases/espectrometría de masas es recomendada.

Reacciones adversas

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efavirenz ha sido estudiado en más de 9000 pacientes. En un subgrupo de 1008 pacientes que recibió 600 mg de efavirenz diariamente en combinación con inhibidores de la proteasa y/o INTR en estudios clínicos controlados, las experiencias adversas relacionadas con el tratamiento, más frecuentemente reportadas, de severidad por lo menos moderada, en por lo menos el 5% de los pacientes, fueron erupción cutánea (11.6%), mareo (8.5%), náuseas (8.0%), dolor de cabeza (5.7%) y fatiga (5.5%).

Se reportó náusea con mayor frecuencia en los grupos de control. La mayoría de los eventos adversos asociados con efavirenz fueron erupciones cutáneas, síntomas del sistema nervioso y síntomas psiquiátricos. La administración de Efavirenz con alimentos puede incrementar la exposición de efavirenz y puede orientar a un incremento en la frecuencia de efectos indeseables.

Otros efectos indeseables menos frecuentes, clínicamente significativos, reportados en todos los estudios clínicos incluyen: reacción alérgica, coordinación anormal, ataxia, confusión, estupor, vértigo, vómitos, diarrea, hepatitis, concentración alterada, insomnio, ansiedad, sueños anormales, somnolencia, depresión, pensamiento alterado, agitación, amnesia, delirio, deterioro emocional, euforia, alucinaciones, psicosis y catatonía.

Otros efectos indeseables reportados en la experiencia post -mercadeo incluyen neurosis reacciones paranoicas, disturbios en la coordinación del cerebelo y del balance, convulsiones, prurito, dolor abdominal, visión borrosa, enrojecimiento, ginecomastia, falla hepática, dermatitis fotoalérgica, pancreatitis, redistribución/acumulación de la grasa corporal en áreas como la parte posterior del cuello, pecho, abdomen, retroperitoneo, tinnitus y temblor.

Algunos reportes post mercadeo de falla hepática, incluyendo casos en pacientes con enfermedad hepática no pre-existente o con otros factores de riesgo identificables, se caracterizaron por presentar un curso fulminante, procediendo en algunos casos en trasplante o muerte.

El tipo y frecuencia de efectos indeseables en niños fueron generalmente similares a los de los pacientes adultos con la excepción de erupción cutánea, que fue reportada con más frecuencia en niños y fue más a menudo de un grado mayor que en adultos.

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Erupciones Cutáneas: En estudios clínicos, el 26% de los pacientes tratados con 600 mg de Efavirenz experimentaron erupciones cutáneas, comparado con un 17% de los pacientes tratados en los grupos control. La erupción cutánea fue considerada como relacionada al tratamiento en un 18% de los pacientes tratados con Efavirenz. Ocurrieron erupciones severas en menos del 1% de los pacientes tratados con Efavirenz y 1.7% discontinuaron la terapia debido a las erupciones. La incidencia de eritema multiforme o Síndrome de Stevens-Johnson fue de un 0.14%.

Se reportaron erupciones en 59 de 182 niños (32%) tratados con efavirenz en tres estudios clínicos para una mediana de 123 semanas. La erupción cutánea fue severa en 6 pacientes. Puede considerarse la profilaxis con antihistamínicos apropiados previo al inicio de la terapia con efavirenz en niños.

Las erupciones son usualmente maculo-papulares leves a moderadas que ocurren dentro de las primeras dos semanas de haber iniciado la terapia con Efavirenz. En la mayoría de los pacientes las erupciones se resuelven inclusive con la continuación de la terapia con Efavirenz en el lapso de un mes. Efavirenz puede reiniciarse en pacientes que han interrumpido la terapia debido a la erupción. Se recomienda el uso de antihistamínicos apropiados y/o los corticosteroides cuando se reinicie Efavirenz.

La experiencia con Efavirenz en pacientes que discontinuaron otros agentes antirretrovirales de la clase de los INTR es limitada. Diecinueve pacientes quienes discontinuaron nevirapina debido a erupciones han sido tratados con Efavirenz. Nueve de estos pacientes desarrollaron erupciones leves a moderadas mientras estaban recibiendo la terapia con Efavirenz y dos lo discontinuaron debido a las erupciones.

Síntomas Psiquiátricos: Se han reportado serios eventos adversos psiquiátricos en pacientes tratados con efavirenz.

En estudios controlados de 1008 pacientes tratados con regímenes con efavirenz durante un promedio de 1.6 años y 635 pacientes tratados con regímenes de control durante un promedio de 1.3 años, la frecuencia de eventos psiquiátricos específicos serios en los pacientes que recibieron efavirenz o los regímenes de control, respectivamente, fueron: depresión severa (1.6%, 0.6%), ideación suicida (0.6%, 0.3%), intentos suicidas no fatales (0.4%, 0%),

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



comportamiento agresivo (0.4%, 0.3%), reacciones paranoides (0.4%, 0.3%) y reacciones maniacas (0.1%, 0%).

Pacientes con historia de desórdenes psiquiátricos parecen tener mayor riesgo de presentar estas experiencias adversas psiquiátricas serias, con la frecuencia de cada uno de los eventos enumerados arriba variando entre 0.3% para reacciones maniacas a 2.0% para depresión severa e ideación suicida. También ha habido reportes post -mercadeo ocasionales de muerte por suicidio, alucinaciones, comportamientos psicóticos y catatonía, aunque no se puede determinar una relación causal con el uso de efavirenz en estos reportes.

Síntomas del Sistema Nervioso: Síntomas incluyendo, pero no limitados a, vértigo, insomnio, somnolencia, alteración en la concentración y sueños anormales son efectos colaterales reportados frecuentemente en pacientes que están recibiendo efavirenz 600 mg diariamente en estudios clínicos. En estudios clínicos controlados donde 600 mg de efavirenz fueron administrados con otros agentes antirretrovirales, el 19.4% de los pacientes tuvieron síntomas del sistema nervioso de intensidad moderada a severa comparados con 9% de los pacientes que recibieron regímenes de control. Estos síntomas fueron severos en 2.0% de los pacientes que recibieron Efavirenz 600 mg diariamente y en 1.3% de los pacientes que recibieron regímenes de control. En estudios clínicos, el 2.1% de los pacientes tratados con 600 mg de Efavirenz descontinuaron la terapia debido a síntomas del sistema nervioso.

Los síntomas del sistema nervioso usualmente empiezan durante los primeros uno o dos días de la terapia y generalmente se resuelven después de las primeras 2-4 semanas. En un estudio clínico la prevalencia mensual de síntomas del sistema nervioso, de severidad por lo menos moderada, entre las semanas 4 y 48, fue de 5 a 9% en pacientes tratados con regímenes conteniendo efavirenz y de 3 a 5% en pacientes tratados con el régimen de control. En un estudio de voluntarios no infectados, un síntoma representativo del sistema nervioso tuvo un tiempo mediano de inicio de 1 hora pos dosis y una duración media de 3 horas.

La dosificación a la hora de acostarse mejora la tolerancia de estos síntomas y se recomienda durante las primeras semanas de terapia y en pacientes que continúan experimentando estos síntomas.

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reducción o fraccionamiento de la dosis diaria no ha mostrado suministrar beneficio y no se recomienda.

Condición de Venta: Con formula facultativa.

3.1.13.2 PENICILINA G BENZATÍNICA

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo concentraciones y formas farmacéuticas descritas a continuación:

Principio activo: Penicilina G Benzatínica

Concentración: 1.200.000 U.I. y 2.400.000 U.I.

Forma farmacéutica: Polvo Para Reconstituir A Suspensión Inyectable

Indicaciones:

Infecciones producidas por gérmenes sensibles a las penicilinas.

Las siguientes infecciones generalmente responden a la dosis adecuada de penicilina G benzatina intramuscular:

Infecciones leves a moderadas del tracto respiratorio superior por estreptococos sensibles.

Infecciones venéreas como sífilis.

Frambesia, bejel y pinta.

Afecciones médicas en donde el tratamiento con Penicilina G Benzatínica está indicada como profilaxis: fiebre reumática o corea. La profilaxis con Penicilina G Benzatina ha demostrado ser eficaz para prevenir la recurrencia de estas afecciones. También se ha utilizado como tratamiento profiláctico de seguimiento para la cardiopatía reumática y la glomerulonefritis aguda.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a las penicilinas y/o cefalosporinas

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Advertencias y Precauciones:

No para uso intravenoso. No inyecte intravenosamente o administre con otras soluciones intravenosas. Ha habido informes de administración intravenosa de Penicilina Benzatínica (Penicilina G Benzatina) que se ha asociado con paro cardiorespiratorio y muerte.

Se debe tener cuidado para evitar la administración intravenosa o intraarterial, o la inyección en o cerca de los principales nervios periféricos o vasos sanguíneos, ya que dicha inyección puede producir daño neurovascular.

Anafilaxia: Se han reportado reacciones de hipersensibilidad (anafiláctica) grave y ocasional en pacientes con terapia de penicilina. Estas reacciones son más fáciles de ocurrir en individuos con historia de hipersensibilidad de penicilina y / o historia de hipersensibilidad a múltiples alérgenos. Se han recibido informes de personas con historia de hipersensibilidad de penicilinas que han experimentado reacciones al ser tratados con cefalosporinas. Antes de iniciar la terapia con Penicilina Benzatínica se debe hacer un interrogatorio cuidadoso respecto a las reacciones de hipersensibilidad anteriores a las penicilinas, cefalosporinas u otros alérgenos.

Si ocurre una reacción alérgica, Penicilina Benzatínica debe discontinuarse y dar terapia apropiada. Las reacciones anafilácticas serias requieren tratamiento de emergencia inmediato con epinefrina, oxígeno, esteroides y manejo de vías aéreas, incluida la intubación, que también debe ser administrada según las indicaciones.

La penicilina debe usarse con precaución en personas con antecedentes de alergias significativas y / o asma.

Enfermedad asociada a Clostridium difficile: La enfermedad asociada a Clostridium difficile (CDAD) se ha informado con el uso de muchos agentes antibacterianos, incluido Penicilina Benzatínica (penicilina g de benzatina). La CDAD puede variar en severidad desde diarrea leve hasta colitis fatal. Es importante considerar este diagnóstico en pacientes con diarrea o síntomas de colitis, colitis pseudomembranosa, megacolon tóxico o perforación del colon posterior a la administración de cualquier agente antibacteriano. Se ha

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



informado que CDAD ocurre más de 2 meses después de la administración de agentes antibacterianos.

El tratamiento con agentes antibacterianos puede alterar la flora normal del colon y puede permitir el crecimiento excesivo de *Clostridium difficile*. *C. difficile* produce toxinas A y B, que contribuyen al desarrollo de CDAD. CDAD puede causar morbilidad y mortalidad significativas. La CDAD puede ser refractaria a la terapia antimicrobiana. Si se sospecha o confirma el diagnóstico de CDAD, se deben iniciar las medidas terapéuticas apropiadas.

Los casos leves de CDAD generalmente responden a la interrupción de agentes antibacterianos no dirigidos contra *Clostridium difficile*. En casos moderados a graves, se debe considerar el manejo con líquidos y electrolitos, la suplementación de proteínas y el tratamiento con un agente antibacteriano clínicamente eficaz contra *Clostridium difficile*. La evaluación quirúrgica debe instituirse según lo indicado clínicamente, ya que la intervención quirúrgica puede ser necesaria en ciertos casos graves.

Susceptibilidad / Resistencia

Es poco probable que la prescripción de Penicilina benzatínica en ausencia de una infección bacteriana probada o fuertemente sospechosa proporcione beneficios al paciente y pone en riesgo de desarrollo de bacterias resistentes a los medicamentos.

Método de Administración

No inyecte en o cerca de una arteria o nervio. La inyección en o cerca de un nervio puede resultar en daño neurológico permanente. La administración intravascular inadvertida, incluida la inyección intraarterial directa inadvertida inmediatamente adyacente a las arterias, de Penicilina Benzatínica (Penicilina G Benzatina) y otras preparaciones de penicilina ha provocado daño neurovascular grave, incluida mielitis transversa con parálisis permanente, gangrena que requiere amputación de dígitos y porciones más próximas de extremidades, y necrosis y desprendimiento en y alrededor del sitio de inyección. Se han informado efectos graves después de las inyecciones en las nalgas, los muslos y las áreas deltoides.

Otras complicaciones graves de sospecha de administración intravascular que se han reportado incluyen palidez inmediata, moteado o cianosis de la

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



extremidad tanto distal como proximal al lugar de la inyección, seguida de formación de ampollas; Edema grave que requiere fasciotomía del compartimento anterior y / o posterior en la extremidad inferior. Los efectos graves y las complicaciones descritas anteriormente han ocurrido con mayor frecuencia en bebés y niños pequeños. Se indica consulta inmediata con un especialista apropiado si existe evidencia de compromiso del suministro de sangre proximal o distal al sitio de la inyección. Se ha informado la presencia de fibrosis y atrofia del cuádriceps femoral después de inyecciones intramusculares repetidas de preparaciones de penicilina en el muslo anterolateral.

Organismos no susceptibles y superinfecciones: El uso prolongado de antibióticos puede promover el crecimiento excesivo de organismos no susceptibles, incluidos los hongos. Si se produce una sobreinfección, se deben tomar las medidas adecuadas.

Infecciones estreptocócicas: En las infecciones estreptocócicas, la terapia debe ser suficiente para eliminar el organismo, de lo contrario se pueden producir secuelas de la enfermedad estreptocócica. Los cultivos deben tomarse después de completar el tratamiento para determinar si se han erradicado los estreptococos.

Pruebas de función sanguínea y renal: En la terapia prolongada con penicilina y particularmente con programas de dosis altas, se recomienda la evaluación periódica de los sistemas renal y hematopoyético. Se debe proporcionar terapia de reemplazo de líquidos, electrolitos y proteínas cuando esté indicado.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios a largo plazo en animales con Penicilina Benzatínica (Penicilina G Benzatina)

Mujeres embarazadas

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas que demuestren de manera concluyente que se puedan excluir los efectos nocivos de este medicamento en el feto. Las penicilinas atraviesan fácilmente la placenta y el efecto, si lo hay, en el feto no se conoce. Aunque generalmente se considera seguro, Penicilina Benzatínica (Penicilina G Benzatina) debe usarse durante el embarazo solo si es claramente necesario.

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Mujeres en lactancia

La penicilina G soluble se excreta en la leche materna. El efecto en el bebé, si lo hay, no se conoce. Se debe tener precaución cuando Penicilina Benzatínica (Penicilina G Benzatina) se administra a una mujer en período de lactancia.

Ancianos (> 65 años)

Los estudios clínicos de Penicilina Benzatínica (Penicilina G Benzatina) no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. Otra experiencia clínica informa que no han identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y jóvenes. En general, la selección de dosis para un paciente anciano debe ser cautelosa, generalmente comenzando en el extremo inferior del rango de dosificación, reflejando la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, y de la enfermedad concomitante u otra terapia con medicamentos. Se sabe que este medicamento se excreta sustancialmente por el riñón y el riesgo de reacciones tóxicas a este medicamento puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Debido a que los pacientes ancianos tienen más probabilidades de tener una función renal disminuida, se debe tener cuidado al seleccionar la dosis, y puede ser útil para monitorear la función renal.

Reacciones Adversas

Al igual que con otras penicilinas, es probable que ocurran reacciones adversas de los fenómenos de sensibilidad, particularmente en individuos que previamente han demostrado hipersensibilidad a las penicilinas o en aquellos con antecedentes de alergia, asma, fiebre del heno o urticaria.

Al igual que con otros tratamientos para la sífilis, se ha informado la reacción de Jarisch-Herzheimer.

Se han notificado las siguientes reacciones adversas con penicilina G:

General: Reacciones de hipersensibilidad que incluyen las siguientes: erupciones cutáneas (dermatitis maculopapular a exfoliativa), eritema, celulitis, parestesia, urticaria, edema laríngeo, fiebre, eosinofilia; otras reacciones



similares a la enfermedad del suero (incluyendo escalofríos, fiebre, edema, artralgia y postración); y anafilaxia incluyendo shock y muerte.

Nota: La urticaria, otras erupciones cutáneas y las reacciones similares a la enfermedad del suero pueden controlarse con antihistamínicos y, si es necesario, con corticosteroides sistémicos. Siempre que se produzcan tales reacciones, la penicilina G debe interrumpirse a menos que, según la opinión del médico, la afección que se está tratando sea potencialmente mortal y esté sujeta al tratamiento con penicilina G.

Las reacciones anafilácticas graves requieren un tratamiento de emergencia inmediato con epinefrina. El oxígeno, los esteroides intravenosos y el manejo de la vía aérea, incluida la intubación, también deben administrarse, según se indique.

Gastrointestinal: colitis seudomembranosa. La aparición de síntomas de colitis seudomembranosa puede ocurrir durante o después del tratamiento antibacteriano.

Hematológica: anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia. Ha habido un informe de pancitopenia en un paciente anciano que recibió metotrexato y flucloxacilina concomitantes.

Neurológico: Neuropatía

Urogenital: nefropatía

Los siguientes eventos adversos se han asociado temporalmente con la administración parenteral de penicilina G benzatina, aunque no se ha establecido necesariamente una relación causal.

Todo el cuerpo: reacciones de hipersensibilidad que incluyen vasculitis alérgica, prurito, fatiga, astenia y dolor; agravación del desorden existente; dolor de cabeza.

Cardiovascular: paro cardíaco; hipotensión taquicardia; arritmia ventricular, palpitaciones; hipertensión pulmonar; embolia pulmonar; vasodilatación; reacciones vasovagales; accidente cerebrovascular; síncope.

Acta No. 11 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

Gastrointestinal: náuseas, vómitos; sangre en las heces; necrosis intestinal

Hemático y linfático: linfadenopatía.

Lugar de inyección: reacciones en el lugar de inyección que incluyen dolor, inflamación, protuberancia, absceso, celulitis, necrosis, edema, hemorragia, celulitis, hipersensibilidad, atrofia, equimosis y úlcera cutánea.

Las reacciones neurovasculares incluyen calor, vasoespasmo, palidez, moteado, gangrena, entumecimiento de las extremidades, cianosis de las extremidades y daño neurovascular.

Metabólico: BUN elevado, creatinina y SGOT.

Musculoesquelético: trastorno articular, periostitis, exacerbación de la artritis, mioglobinuria, rabdomiólisis.

Sistema nervioso: nerviosismo, temblores, mareos, somnolencia; confusión, deterioro de la memoria; ansiedad; euforia; mielitis transversa, convulsiones; coma.

Se notificó un síndrome manifestado por una variedad de síntomas del SNC, como agitación severa con confusión, alucinaciones visuales y auditivas y temor de muerte inminente (síndrome de Hoigne) después de la administración de penicilina G procaína y, con menor frecuencia, después de la inyección de combinación de penicilina G benzatina y penicilina G procaína. También pueden aparecer otros síntomas asociados con este síndrome, como psicosis, convulsiones, mareos, tinnitus, cianosis, palpitaciones, taquicardia y / o percepción anormal del gusto.

Respiratorio: hipoxia, apnea, disnea.

Piel: diaforesis

Sentidos especiales: visión borrosa, ceguera.

Urogenital: vejiga neurogénica; hematuria; proteinuria; insuficiencia renal; impotencia; priapismo

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Posología, grupo etario

Se recomiendan las siguientes dosis:

- **Infección estreptocócica (grupo A) de vías aéreas superiores (por ejemplo, faringitis):**

Adultos: Una dosis única de 1'200,000 U.I.

Niños mayores: una dosis única de 900,000 U.I.

Lactantes y niños con peso menor de 27 kg (60 lbs): una dosis única de 300,000 a 600,000 U.I.

- **Infecciones venéreas:**

Sífilis

Primaria, secundaria y latencia temprana: 2.4 millones I.U. (1 dosis).

Sífilis tardía (terciaria y neurosífilis): 2.4 millones de unidades a intervalos de 7 días, en total 3 dosis.

Congénita, niños menores de 2 años de edad: 50,000 unidades/kg de peso corporal.

Niños de 2-12 años de edad: Ajustar la dosis con base en el esquema posológico para adultos.

- **Frambesia, bejel y pinta:**

Una inyección de 1.2 millones de unidades.

- **Profilaxis para fiebre reumática y glomerulonefritis:**

Después del cuadro agudo se recomienda la administración intramuscular de penicilina G benzatínica a los niños y adultos en una dosis de 1.2 millones de unidades una vez por mes o 600,000 unidades cada 2 semanas.

Vía de administración: Intramuscular

Condición de Venta: Con formula facultativa

Acta No. 11 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 VITAMINA C 100 mg/ mL

Expediente : 20109985
Radicado : 2016069701 / 20181167362
Fecha : 21/08/2018
Interesado : Medyseh Ltda.

Composición: Ácido ascórbico 100,0 mg /1ml (ampolla por 20 ml)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Deficiencias de vitamina C profilaxis y tratamiento

Contraindicaciones y advertencias: Puede ocurrir oxalosis con la administración parenteral de dosis altas de vitamina C. Dosis elevadas de vitamina C pueden ser peligrosas en pacientes con hemocromatosis homocigótica o heterogénea, talasemia o anemia sideroblástica. La administración de altas dosis de vitamina C parenteral se ha asociado a daño renal severo así como a oxalosis metastásica con arritmias cardíacas.

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora incluir en Normas farmacológicas la concentración de principio activo Ácido ascórbico 100mg/1 mL solución inyectable, para la indicación "Indicado en la prevención y tratamiento de escorbuto. Indicado en estados que requieren un incremento de la ingesta de vitamina C", tal y como fue aprobado mediante Acta No. 6 de 2003 numeral 2.7.1. Lo anterior por cuanto en Norma 20.0.0.0.N10 (2017) en donde se encuentra incluida la concentración del principio activo, fue clasificado dentro del grupo de "Toxicología" y no aplica para la indicación citada.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica el concepto de acuerdo al Acta No. 04 de 2018 SEM, numeral 3.3.6.

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.3.2 FISOPRED

Expediente : 224439
Radicado : 2017177914
Fecha : 05/12/2017
Interesado : Sanofi Aventis De Colombia S.A.

Composición: Cada 100mL contienen Fosfato sódico de Prednisolona equivalente a 0.1g de Prednisolona

Forma farmacéutica: Solución

Posología y grupo etario:

La dosis de FISOPRED® debe ser individualizada de acuerdo con la enfermedad, su severidad y la respuesta del paciente. Las dosis no deberán excederse y todos los pacientes deberán ajustarse a la dosis bajo un estricto control médico.

La dosis inicial de FISOPRED® para adultos varía entre 5 y 60 mg/día, dependiendo de la indicación y es administrado generalmente en dosis única después del desayuno o dosis doble días alternos (un día sin corticoide y al segundo día con una dosis doble).

Algunos especialistas recomiendan administrar a los niños entre 0.14 y 2 mg/kg o 40-60 mg/m², por día, en dosis única o dosis doble en días alternos. La prescripción de corticosteroides en días alternos se utiliza en los niños para tratar de disminuir el riesgo de retardo de crecimiento. Este esquema de días alternos sólo se debe considerar después de controlar la enfermedad inflamatoria aguda por dosis altas de corticosteroides, y solo cuando durante el descenso de la inflamación no se observe efecto de rebote.

Sin embargo, los principales parámetros para determinar la dosis en niños, siguen siendo la enfermedad, su severidad y la respuesta del paciente. Por lo tanto, en afecciones severas pueden requerirse dosis altas al inicio, mientras que en situaciones leves las dosis pueden ser menores. La dosis inicial deberá ser mantenida o ajustada hasta obtener una respuesta satisfactoria. Después de observar una respuesta favorable, se deberá determinar la dosis de mantenimiento mediante pequeñas disminuciones progresivas de la dosis inicial hasta encontrar la dosis mínima capaz de mantener una respuesta clínica favorable. La exposición del

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



paciente a situaciones de estrés ajenas a cualquier enfermedad existente, pueden requerir dosis mayores de FISOPRED®. Si el fármaco va a discontinuarse después de un tratamiento prolongado, la dosis deberá disminuirse en forma gradual.

Poblaciones Especiales:

Pacientes de edad avanzada

Pacientes pediátricos

Insuficiencia Hepática

Insuficiencia Renal

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Sala Especializada de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar acerca del inserto del producto en el ítem de posología y grupo etario.

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 POMALYST® 1MG POMALYST® 2MG POMALYST® 3MG POMALYST® 4MG

Expediente : 20086750 / 20113542 / 20113545 / 20113546

Solicitud: El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora concepto con respecto a la posología para el producto de la referencia, la cual consideramos esta armonizado a las agencias de referencia y concepto con respecto a la advertencia incluida para dar cumplimiento a lo emitido por la alerta de la FDA.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos únicamente, así:

Posología, dosificación y administración:

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento debe iniciarse y monitorizarse bajo la supervisión de médicos con experiencia en el tratamiento del mieloma múltiple.

Posología

La dosis inicial recomendada es de 4 mg de Pomalyst una vez al día por vía oral, en los días del 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días. La dosis recomendada de dexametasona es de 40 mg por vía oral una vez al día, en los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de tratamiento de 28 días.

La posología se mantiene o modifica en función de los resultados clínicos y de laboratorio.

El tratamiento debe suspenderse si existe evidencia de progresión de la enfermedad.

Modificación o interrupción de la dosis de Pomalidomida.

Las instrucciones para la interrupción y reducción de la dosis de Pomalidomida relacionada con reacciones adversas hematológicas se indican en la siguiente tabla:

<p>Neutropenia</p> <ul style="list-style-type: none"> RAN* $<0,5 \times 10^9/l$ o neutropenia febril (fiebre $\geq 38,5^\circ C$ y RAN $<1 \times 10^9/l$) 	Interrumpir el tratamiento con pomalidomida, control semanal del hemograma completo.
<ul style="list-style-type: none"> RAN vuelve a $\geq 1 \times 10^9/l$ 	Reanudar el tratamiento con 3 mg de pomalidomida al día.
<ul style="list-style-type: none"> Con cada disminución posterior a $<0,5 \times 10^9/l$ 	Interrumpir el tratamiento con pomalidomida
<ul style="list-style-type: none"> RAN vuelve a $\geq 1 \times 10^9/l$ 	Reanudar el tratamiento con 1 mg menos de pomalidomida que la dosis previa
<p>Trombocitopenia</p> <ul style="list-style-type: none"> Recuento de plaquetas $<25 \times 10^9/l$ 	Interrumpir el tratamiento con pomalidomida, control semanal del hemograma completo
<ul style="list-style-type: none"> Recuento de plaquetas vuelve a $\geq 50 \times 10^9/l$ 	Reanudar el tratamiento con 3 mg de pomalidomida al día
<ul style="list-style-type: none"> Con cada disminución posterior a $<25 \times 10^9/l$ 	Interrumpir el tratamiento con pomalidomida
<ul style="list-style-type: none"> Recuento de plaquetas vuelve a $\geq 50 \times 10^9/l$ 	Reanudar el tratamiento con 1 mg menos de pomalidomida que la dosis previa

*RAN – Recuento absoluto de neutrófilos

Para iniciar un nuevo ciclo de pomalidomida, el recuento de neutrófilos debe ser $\geq 1 \times 10^9/l$ y el recuento de plaquetas debe ser $\geq 50 \times 10^9/l$.



En caso de neutropenia, el médico debe considerar el uso de factores de crecimiento.

En el caso de otras reacciones adversas de grado 3 o 4 relacionadas con Pomalidomida, el médico debe considerar interrumpir el tratamiento y reanudarlo con un 1 mg menos que la dosis previa una vez que se haya disminuido la reacción adversa a un grado inferior o igual a 2.

Si la reacción adversa ocurre tras disminuciones de la dosis a 1 mg, entonces debe suspenderse el tratamiento con este medicamento.

Se debe considerar la interrupción o suspensión de Pomalidomida en caso de exantema de grado 2-3. Se debe suspender el tratamiento con Pomalidomida en caso de angioedema, exantema de grado 4 y exantema ampolloso o exfoliativo, o si se sospecha síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (TEN) o reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), y no se debe reanudar una vez suspendido por estas reacciones.

Si se administran inhibidores potentes del CYP1A2 (p. ej., ciprofloxacino, enoxacino y fluvoxamina) de forma concomitante con Pomalidomida, se debe reducir la dosis de Pomalidomida en un 50 %.

Instrucciones para la modificación de la dosis de dexametasona

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Toxicidad	Modificación de la dosis
Dispepsia = grado 1-2	Mantener la dosis y tratar con antihistamínicos (H ₂) o equivalentes. Reducir la dosis en un nivel de dosis si los síntomas persisten.
Dispepsia ≥ grado 3	Interrumpir la administración hasta que se controlen los síntomas. Añadir antihistamínicos H ₂ o equivalentes y reducir la dosis en un nivel cuando se reanude su administración.
Edema ≥ grado 3	Usar diuréticos según sea necesario y reducir la dosis en un nivel de dosis.
Confusión o cambios en el estado de ánimo ≥ grado 2	Interrumpir la administración hasta que desaparezcan los síntomas. Cuando se reanude su administración reducir la dosis en un nivel de dosis.
Debilidad muscular ≥ grado 2	Interrumpir la administración hasta que la debilidad muscular sea ≤ grado 1. Reiniciar la dosis con una reducción de un nivel.
Hiper glucemia ≥ grado 3	Reducir la dosis en un nivel de dosis. Tratar con insulina o hipoglucemiantes orales según sea necesario.
Pancreatitis aguda	Suspensión de dexametasona del régimen de tratamiento del paciente.
Otros efectos adversos relacionados con dexametasona ≥ grado 3	Interrumpir la administración de dexametasona hasta que los efectos adversos sean de grado ≤ 2. Reanudar su administración con una reducción de un nivel de la dosis.

Niveles de reducción de la dosis de dexametasona:

Niveles de reducción de la dosis (≤ 75 años de edad): dosis inicial = 40 mg; nivel de dosis -1 = 20 mg; nivel de dosis -2 = 10 mg en los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de tratamiento de 28 días.

Niveles de reducción de la dosis de dexametasona:

Niveles de reducción de la dosis (≤ 75 años de edad): dosis inicial = 40 mg; nivel de dosis -1 = 20 mg; nivel de dosis -2 = 10 mg en los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de tratamiento de 28 días.

Niveles de reducción de la dosis (>75 años de edad): dosis inicial = 20 mg; nivel de dosis -1 = 12 mg; nivel de dosis -2 = 8 mg en los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de tratamiento de 28 días.

Si la recuperación de las toxicidades tarda más de 14 días, la dosis de dexametasona se reducirá en un nivel de dosis.

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Poblaciones especiales

Población pediátrica

No existe una recomendación de uso específica para Pomalyst en niños de 0 a 17 años para la indicación del mieloma múltiple.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ningún ajuste de dosis de Pomalidomida. En pacientes de >75 años de edad, la dosis inicial de dexametasona es de 20 mg una vez al día en los días 1, 8, 15 y

22 de cada ciclo de tratamiento de 28 días

Insuficiencia renal

En los pacientes con insuficiencia renal severa, que requieren diálisis la dosis es de 3 mg diarios después de la diálisis.

Insuficiencia hepática

Los pacientes que tengan insuficiencia renal Child-Pugh A O B la dosis es de 3 mg al día.

Los pacientes que tengan insuficiencia renal Child-Pugh C la dosis es de 2 mg al día.

Los pacientes con insuficiencia hepática deben ser monitorizados cuidadosamente por si presentan reacciones adversas y se debe reducir la dosis o suspender la administración de Pomalidomida según sea necesario.

Adicionalmente, se debe incluir en precauciones y advertencias lo siguiente:

Se ha presentado mayor mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando se agrega pembrolizumab a la dexametasona y un análogo de talidomida como pomalidomida. El pembrolizumab ni otros anticuerpos bloqueadores de PD-1 o PD-L1 no están aprobados para el tratamiento del mieloma múltiple. En dos ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con mieloma múltiple, la adición de pembrolizumab a un análogo de la talidomida más dexametasona produjo un aumento de la mortalidad. En el Estudio KN183

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(NCT02576977), los pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractarios fueron aleatorizados para recibir Pomalidomida y dexametasona con (n = 125) o sin (n = 124) pembrolizumab. El índice de riesgo para la supervivencia general (SG) fue de 1.61 (IC del 95%: 0.91, 2.85), lo que aumenta el riesgo relativo de muerte en más del 50% en el grupo experimental que contiene pembrolizumab. Las causas de muerte en el brazo experimental, excluyendo la progresión de la enfermedad, incluyeron: miocarditis, síndrome de Stevens-Johnson, infarto de miocardio, hemorragia pericárdica, insuficiencia cardíaca, infección del tracto respiratorio, sepsis neutropénica, sepsis, disfunción de múltiples órganos e insuficiencia respiratoria. En el Estudio KIV185 (NCT02579863), los pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticados se asignaron al azar para recibir lenalidomida y dexametasona con (n = 151) o sin (n = 150) pembrolizumab. El índice de riesgo para la SG fue de 2.06 (IC 95%: 0.93, 4.55), lo que aumentó el riesgo relativo de muerte en más del 100% en el grupo experimental que contenía pembrolizumab. Las causas de muerte en el brazo experimental, excluyendo la progresión de la enfermedad, incluyeron: isquemia intestinal, paro cardiorrespiratorio, suicidio, embolia pulmonar, paro cardíaco, neumonía, muerte súbita, miocarditis, perforación del intestino grueso e insuficiencia cardíaca.

La adición de un anticuerpo bloqueador PD-1 o PD-L1 a un análogo de talidomida no se recomienda para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple fuera de los ensayos clínicos controlados.

3.4.2. LEVOTIROXINA SÓDICA 100 µG TABLETAS

Expediente : 19974623
Radicado : 20181072080 / 20191028697
Fecha : 18/02/2019
Interesado : Procaps S.A.
Fabricante : Procaps S.A.

Composición: Cada tableta contiene 100 mcg de Levotiroxina Sódica

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos contemplar la posibilidad de que el estudio de Protocolo de Bioequivalencia para el producto

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Levotiroxina sódica 100 µg tabletas, aun siendo una molécula de índice estrecho terapéutico se evalúe con rangos de aceptación de 80.0-125.0%

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

3.4.3. AMINOPLASMAL® B. BRAUN 10% E

Expediente : 20086182

Radicado : 2014158116

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 03 de 2015, numeral 3.1.2.3 SEMPB, en el sentido de señalar que la composición es la siguiente:

Composición:

1000 mL de solución contienen:

Isoleucina	5.00	g
Leucina	8.90	g
Lisina clorhidrato (equivalente a Lisina 6.85 g)	8.56	g
Metionina	4.40	g
Fenilalanina	4.70	g
Treonina	4.20	g
Triptófano	1.60	g
Valina	6.20	g
Arginina	11.50	g
Histidina	3.00	g
Alanina	10.50	g
Glicina	12.00	g
Ácido aspártico	5.60	g
Ácido glutámico	7.20	g
Prolina	5.50	g
Serina	2.30	g
Tirosina	0.40	g
Acetato de sodio trihidrato	2.858	g

Acta No. 11 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

Hidróxido de sodio	0.360	g
Acetato de potasio	2.453	g
Cloruro de magnesio hexahidrato	0.508	g
Fosfato de disodio dodecahidrato	3.581	g

3.4.4. LEVOCETIRIZINA DICLORHIDRATO

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora hace extensivo el concepto emitido en el Acta No. 26 de 2018, numeral 3.1.13.1 SEM., a levocetirizina Diclorhidrato 5.00 mg con forma farmacéutica cápsula blanda.

3.4.5. CELSENTRI® 300 mg CELSENTRI® 150 mg

Expediente : 19989118/19989116
Radicado : 20181014502 / 20181182005

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora hace extensivo el concepto emitido en Acta No. 08 de 2019 SEM, numeral 3.4.5, en el sentido de indicar que el concepto emitido para el producto CELSENTRI 150mg con expediente 19989116 también aplica para el producto CELSENTRI® 300 mg con expediente 19989118.

3.4.6. GENTAL® 2G/52.6ML SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN

Expediente : 20155016
Radicado : 20181246315

Composición:

Cada mL de Gemcitabina solución concentrada para Infusión contiene Gemcitabina Clorhidrato, equivalente a 38mg de Gemcitabina (2 g/52.6 mL).

Forma farmacéutica:

Solución Inyectable

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 06 de 2019, numeral 3.1.6.1

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



SEM, en el sentido de indicar que las interacciones son las siguientes y no como allí constan.

**Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
No se han realizado estudios de interacciones específicos.**

Radioterapia

Concurrente (simultánea o ≤ 7 días de diferencia) -La toxicidad asociada con esta terapia multimodal depende de muchos factores diferentes, incluidos la dosis de gemcitabina, frecuencia de administración de gemcitabina, dosis de radiación, técnica de planificación de radioterapia, el tejido a diana y el volumen de irradiación teórico. Los estudios preclínicos y clínicos realizados han demostrado que la gemcitabina tiene actividad radiosensibilizante. En un ensayo único, en el que se administró una dosis de gemcitabina de 1.000 mg/m² de forma concurrente con radioterapia torácica, durante seis semanas consecutivas, a pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, se observó toxicidad significativa en forma de mucositis severa y potencialmente mortal, especialmente esofagitis y neumonitis, particularmente en aquellos pacientes que recibieron radioterapia en grandes volúmenes (volumen mediano de tratamiento: 4.795 cm³). Los estudios realizados con posterioridad sugieren que es posible administrar gemcitabina a dosis bajas de forma concurrente con radioterapia con una toxicidad previsible, como en un estudio en fase II en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, que recibieron dosis de radioterapia torácica de 66 Gy concomitantemente con gemcitabina (600 mg/m², 4 dosis) y cisplatino (80 mg/m², 2 dosis) durante 6 semanas. Aún no se ha determinado en todos los tipos de tumores el régimen óptimo de administración segura de gemcitabina con dosis terapéuticas de irradiación.

No concurrente: (administrada > 7 días de diferencia) - El análisis de los datos no indica un aumento de la toxicidad cuando se administra gemcitabina al menos 7 días antes o después de la radioterapia, exceptuando la toxicidad cutánea tardía. Los datos sugieren que puede iniciarse la administración de gemcitabina cuando se haya resuelto los efectos agudos de la radioterapia o al menos una semana después de la radioterapia.

Se ha notificado lesión por radiación en los tejidos irradiados (por ejemplo, esofagitis, colitis y neumonitis) en asociación con el uso tanto concurrente como no concurrente de la gemcitabina.

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Otros

No se recomiendan las vacunas contra la fiebre amarilla y otras vacunas vivas atenuadas debido al riesgo de enfermedad sistémica, posiblemente mortal, particularmente en pacientes inmunodeprimidos.

3.4.7. ZINACEF 750 mg INYECTABLE

Expediente : 41416

Radicado : 20181177634

Composición:

Cada frasco vial contiene 750mg de Cefuroxima Sódica equivalente a Cefuroxima Base

Forma farmacéutica:

Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 34 de 2018 numeral 3.1.9.6, en el sentido de señalar que es de la siguiente manera y no como está en dicha acta:

Nueva dosificación:

La formulación ZINACEF en Inyección solo debe administrarse vía intravenosa (i.v.) y/o intramuscular (I.M.).

La formulación Zinacef Monovial sólo debe administrarse mediante infusión intravenosa.

El principio activo de ZINACEF (AXETIL CEFUROXIMA) también está disponible para administración oral. Esto permite el uso de terapia secuencial con el mismo antibiótico, cuando este indicado un cambio de la forma parenteral a oral.

No más de 750 mg deben ser inyectados intramuscularmente en un sitio.

Recomendaciones generales de dosificación

- **Adultos**

Muchas infecciones exhiben una respuesta a la administración de 750mg, tres veces al día, mediante inyección intramuscular o intravenosa. En el tratamiento de infecciones más severas, se debe aumentar la dosificación a 1.5g,

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



administrados tres veces al día, vía intravenosa. Si es necesario, se puede aumentar la frecuencia de administración a intervalos de 6 horas, proporcionando dosis diarias totales de 3 a 6g. Cuando se indique clínicamente, algunas infecciones exhiben una respuesta a la administración de 750mg ó 1.5g, dos veces al día (vía intravenosa o intramuscular), seguida por una terapia oral con CEFUROXIMA.

- **Lactantes y Niños**

30 a 100 mg/kg/día administrados en 3 ó 4 dosis divididas. En el tratamiento de la mayoría de las infecciones, es adecuado administrar una dosis de 60mg/kg/día.

- **Recién nacidos**

30 a 100 mg/kg/día administrados en 2 ó 3 dosis divididas.

Gonorrea

- **Adultos**

1.5g administrados en una sola dosis (como 2 inyecciones, de 750 mg cada una, administradas vía intramuscular en distintos sitios, p.ej., en cada nalga).

Meningitis

Zinacef es un medicamento adecuado para utilizarse como terapia única de la meningitis de origen bacteriano ocasionada por cepas sensibles.

- **Adultos:**

- 3g administrados vía intravenosa cada 8 horas.

- **Lactantes y Niños:**

- 150 a 250 mg/kg/día, administrados vía intravenosa en 3 ó 4 dosis divididas.

- **Recién Nacidos:**

- la dosis debe consistir en 100 mg/kg/día administrados vía intravenosa.

Profilaxis

En intervenciones quirúrgicas abdominales, pélvicas y ortopédicas, la dosis usual consiste en 1.5g administrados vía intravenosa con inducción de anestesia. Esta dosis puede ser complementada con dos dosis intramusculares de 750mg, administradas 8 y 16 horas después.



En intervenciones quirúrgicas cardíacas, pulmonares, esofágicas y vasculares, la dosis usual consiste en 1.5g administrados vía intravenosa con inducción de anestesia, seguida por una dosis intramuscular de 750mg, administrados tres veces al día, por un periodo adicional de 24 a 48 horas.

En los casos de artroplastia total, se pueden mezclar en seco 1.5g de formulación ZINACEF en polvo con cada empaque de polímero de metacrilato de metilo, antes de agregar el líquido monomérico.

Terapia secuencial

- Adultos

La duración de la terapia, tanto parenteral como oral, se determina a partir de la severidad de la infección y el estado clínico del paciente.

Neumonía

1.5g de ZINACEF, administrados tres o dos veces al día (vía intravenosa o intramuscular), durante 48 a 72 horas, seguidos por una terapia oral con 500mg de cefuroxima axetil, administrados dos veces al día durante 7 a 10 días.

Exacerbaciones agudas de bronquitis crónica

750mg de ZINACEF, administrados tres o dos veces al día (vía intravenosa o intramuscular), durante 48 a 72 horas, seguidos por una terapia oral con 500mg de cefuroxima axetil, administrados dos veces al día durante 5 a 10 días.

Insuficiencia renal

La cefuroxima es excretada a través de los riñones. Por tanto, como ocurre cuando se administra cualquier antibiótico de este tipo, se recomienda reducir la dosis de Zinacef en los pacientes que exhiben insuficiencia de la función renal de grado muy manifiesto, con el fin de compensar su lenta excreción.

No es necesario reducir la dosis estándar (750mg a- 1.5g administrados tres veces al día) mientras los niveles de depuración de creatinina no desciendan a 20ml/min o menos.

En aquellos adultos que exhiben un grado muy manifiesto de insuficiencia (depuración de creatinina de 10 a- 20ml/min), se recomienda administrar 750mg dos veces al día, asimismo, en aquellos que padecen insuficiencia severa (depuración de creatinina <10 ml/min), es adecuado administrar 750mg una vez al día.

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En aquellos pacientes que reciben hemodiálisis, se debe administrar una dosis adicional, intravenosa o intramuscular, de 750mg al final de cada diálisis. Además de su uso parenteral, la formulación Zinacef puede incorporarse al líquido para diálisis peritoneal (generalmente 250mg por cada 2 litros de líquido para diálisis).

En pacientes con insuficiencia renal que reciben hemodiálisis arteriovenosa continua, o hemofiltración de alto flujo en unidades de terapia intensiva, es adecuado administrar 750mg dos veces al día. En aquellos que reciben hemofiltración de bajo flujo, se debe administrar la dosis recomendada en caso de insuficiencia renal.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los antibióticos pertenecientes al grupo de las cefalosporinas.

Advertencias y Precauciones

Se debe tener cuidado especial en los pacientes que han experimentado alguna reacción alérgica a las penicilinas o a otros betalactámicos.

En un régimen elevado de dosificación, los antibióticos pertenecientes a la clase de las cefalosporinas deben ser administrados con precaución a los pacientes que reciben tratamiento concurrente con diuréticos potentes, como la furosemida o los aminoglucósidos, ya que se han notificado casos de insuficiencia renal con estas combinaciones. Se debe vigilar la función renal de estos pacientes, de los de edad avanzada y de aquellos con insuficiencia renal preexistente.

Como ocurre con otros regímenes terapéuticos utilizados en el tratamiento de la meningitis, un número reducido de pacientes pediátricos tratados con Zinacef ha notificado hipoacusia de grado leve a moderado. Como ocurre con otras terapias basadas en antibióticos, también se ha observado una persistencia de cultivos positivos en el líquido cefalorraquídeo (LCR), de cepas de *Haemophilus influenzae*, en un lapso de 18 a 36 horas después de la administración de la formulación Zinacef en inyección; sin embargo, se desconoce la importancia clínica de este hallazgo.

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Así como con otros antibióticos, el uso de Zinacef puede ocasionar la proliferación de *Candida*. Su uso durante periodos prolongados también podría ocasionar la proliferación de microorganismos no sensibles (p.ej., enterococos y *Clostridium difficile*), la cual podría requerir la interrupción del tratamiento.

Uso intracamerular y toxicidad ocular

Se ha informado toxicidad ocular seria, incluida la opacidad corneal, la toxicidad retinal y la discapacidad visual, después del uso extraoficial intracamerular de Zinacef. Zinacef no debe ser administrado de manera intracamerular.

Se ha reportado colitis pseudomembranosa con el uso de antibióticos y puede variar su gravedad desde leve hasta poner en riesgo la vida. Por lo tanto, es importante considerar su diagnóstico en pacientes que desarrollen diarrea durante o después del uso de antibióticos. Si se presenta diarrea prolongada o significativa o el paciente experimenta calambres abdominales, se debe discontinuar inmediatamente el tratamiento y practicarle otros estudios al paciente.

Al poner en práctica un régimen terapéutico secuencial, la fecha de cambio a tratamiento oral es determinada con base en la severidad de la infección, el estado clínico del paciente y el grado de sensibilidad de los patógenos implicados. Si no se observa mejoría clínica alguna en un lapso de 72 horas, entonces se deberá seguir administrando el tratamiento vía parenteral.

Consultar la información pertinente para prescribir de cefuroxima oral antes de iniciar una terapia secuencial.

Así mismo la sala considera que se debe corregir la indicación en el Inserto Versión GDS32/IPI08 y en la Información para prescribir Versión GDS32/IPI08, la cual debe quedar de la siguiente manera y no como quedó en el acta 05 de 2014 numeral 3.3.7

Nuevas indicaciones:

Zinacef® es un antibiótico bactericida, perteneciente al grupo de las cefalosporinas, que exhibe resistencia a la mayoría de las β -lactamasas. Además, es activo contra una amplia gama de microorganismos grampositivos y gramnegativos.

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Es un medicamento que está indicado en el tratamiento de infecciones causadas por algún tipo de bacteria sensible, o en las que aún no se identifica al microorganismo que las ocasiona.

La susceptibilidad a Zinacef® variará geográficamente y con el tiempo, y deberían consultarse los datos de susceptibilidad local donde se encuentren disponibles.

Entre las indicaciones se incluyen:

- Infecciones respiratorias, como por ejemplo, bronquitis aguda y crónica, bronquiectasia con infección, neumonía de origen bacteriano, absceso pulmonar e infecciones torácicas postoperatorias.
- Infecciones de oídos, nariz y garganta, como por ejemplo, sinusitis, amigdalitis, faringitis y otitis media.
- Infecciones urinarias, como por ejemplo, pielonefritis aguda y crónica, cistitis y bacteriuria asintomática.
- Infecciones en las partes blandas, como por ejemplo, celulitis, erisipela y heridas infectadas.
- Infecciones en los huesos y articulaciones, como por ejemplo, osteomielitis y artritis séptica.
- Infecciones obstétricas y ginecológicas, enfermedad inflamatoria pélvica.
- Gonorrea, particularmente cuando no es adecuado administrar penicilina.
- Otras infecciones, con inclusión de septicemia, meningitis y peritonitis.
- Profilaxis para tratar infecciones resultantes de intervenciones quirúrgicas abdominales, pélvicas, ortopédicas, cardíacas, pulmonares, esofágicas y vasculares, en las cuales existe un mayor riesgo de contraer alguna infección.

La formulación Zinacef® será eficaz si se emplea sola, pero puede utilizarse en combinación con algún antibiótico aminoglucósido, cuando es adecuado, o de manera concomitante con metronidazol (administrado vía oral o en forma de supositorio o inyección), especialmente en la profilaxis puesta en práctica en las intervenciones quirúrgicas ginecológicas o de colon.

Cuando se utiliza antes de administrar una terapia oral con cefuroxima acetoxietil, Zinacef® es eficaz en el tratamiento de la neumonía y las exacerbaciones agudas de bronquitis crónica.



La salud
es de todos

Minsalud

Siendo las 16:00 del día 29 de Abril 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

LUCIA AYALA RODRIGUEZ
Directora Técnica de Medicamentos y Productos Biológicos (E)
Presidente SEM

Acta No. 11 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018