



COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS

ACTA No. 23 DE 2021

SESIÓN ORDINARIA DEL 06, 09 Y 10 DE DICIEMBRE DE 2021
SESIÓN DEL 11, 12 Y 13 DE OCTUBRE DE 2021 SEGUNDA PARTE
SESIÓN DEL 03, 04 Y 05 DE NOVIEMBRE DE 2021

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

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 8:00 horas se da inicio a la sesión ordinaria de la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, previa verificación del quórum:

Dr. Jesualdo Fuentes González
Dr. Manuel José Martínez Orozco
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. Jose Gilberto Orozco Díaz
Dr. Guillermo José Pérez Blanco

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Secretario de la Sala Especializada de Medicamentos
Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 22 de 2021 SEM

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.3 PRODUCTO NUEVO

3.1.3.1.	TRAMACONTIN	150	mg	COMPRIMIDOS	DE	LIBERACION
	PROLONGADA					
	TRAMACONTIN	200	mg	COMPRIMIDOS	DE	LIBERACION
	PROLONGADA					

Expediente : 20007654
Radicado : 20191153508 / 20211031832
Fecha : 12/08/2019
Interesado : Mundipharma Colombia S.A.S.

Composición:

- Cada tableta de liberación prolongada contiene 150 mg de Tramadol Clorhidrato
- Cada tableta de liberación prolongada contiene 200 mg de Tramadol Clorhidrato

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones:

Analgésico moderadamente narcótico, tratamiento del dolor moderado a severo

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento y a los analgésicos moderadamente narcóticos de acción central, embarazo y lactancia, pacientes con trastornos renales, hepáticos o shock, depresión respiratoria, cianosis, asma bronquial, en ni en niños menores de 18 años. No administrar conjuntamente con inhibidores de la MAO o que los hayan tomado durante los últimos 14 días. En situaciones de intoxicaciones agudas por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros psicótrpos, y para el tratamiento del síndrome de abstinencia a opioides. Evítese ejecutar actividades que requieren animo vigilante.

Precauciones y advertencias:

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Solamente puede ser administrado con precaución especial en pacientes con dependencia a opioides que presenten traumatismo craneoencefálico, shock, nivel de consciencia disminuido de origen desconocido, trastornos en el centro respiratorio o de la función respiratoria, o con presión intracraneal elevada con especial precaución en pacientes.

Debe administrarse con la mayor precaución cuando se trata a pacientes con depresión respiratoria, o si se está administrando concomitantemente con algún medicamento depresor del SNC, o si se superan de forma significativa las dosis recomendadas ya que no se puede descartar la posibilidad de que ocurra una depresión respiratoria en estas situaciones.

Se han presentado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosis recomendados. Este riesgo puede aumentar si se supera el límite superior de la dosis máxima diaria recomendada de hidrocloreto de tramadol (400mg).

El tramadol puede incrementar el riesgo de que el paciente presente crisis epilépticas si está recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo. Los pacientes epilépticos o susceptibles de presentar crisis epilépticas, sólo deberán ser tratados con tramadol si las circunstancias lo requieren.

Tramadol tiene un potencial de dependencia bajo. Un tratamiento a largo plazo puede inducir tolerancia así como dependencia psíquica y física. En los pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de medicamentos, sólo debería ser administrado durante períodos cortos y bajo estricto control médico.

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

Cabe mencionar, que la FDA establece que para las cápsulas y tabletas que contienen como principio activo Clorhidrato de Tramadol, la seguridad y eficacia no se ha demostrado en pacientes menores de 18 años.

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 con síndrome serotoninérgico.

El uso de opioides puede causar insuficiencia suprarrenal.

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

Los analgésicos opioides pueden disminuir la capacidad mental y/o física necesaria para realizar tareas potencialmente peligrosas (p.ej. conducir un coche o utilizar máquinas),

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



especialmente al inicio del tratamiento, tras un aumento de otros medicamentos. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, mareo o alteraciones visuales mientras toman el medicamento, o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada. Esto es aún más probable con la administración conjunta de alcohol y otros psicótropos.

Reacciones adversas:

Los eventos adversos más comunes con tramadol son náusea, vómito, mareo, fatiga, sudoración, sequedad de boca.

Efectos cardiovasculares: Tramadol puede alterar la frecuencia cardiaca y la presión arterial. Se cree que estas acciones están inducidas por un mecanismo simpaticomimético de los opiáceos, pero a las dosis recomendadas de hasta 400 mg/día no resultan clínicamente relevantes ni siquiera en pacientes con enfermedad cardiaca.

Riesgo de tolerancia, dependencia y potencial de abuso: Los datos en humanos han mostrado que el tratamiento a largo plazo en humanos con tramadol no induce la dependencia. Más aún, estudios recientes en los EUA, mostraron que cuando se suministró tramadol a humanos voluntarios hasta 150mg, los cambios conductuales y mióticos no difirieron de los observados con el placebo.

Tramacontin® presenta un perfil de tolerabilidad dosis - dependiente previsible.

- Los principales efectos adversos a TramaContin® de tipo gastrointestinal (náuseas, vómitos, estreñimiento) o a nivel del SNC (mareos, somnolencia, cefalea), son de carácter leve y transitorio.
- La tolerabilidad de TramaContin® mejora con el tiempo de tratamiento. A medida que avanza el periodo de tratamiento el paciente acepta y tolera mejor tramadol, aspecto importante en pacientes con procesos dolorosos crónicos.
- TramaContin® por su formulación única y original en comprimidos de liberación prolongada y controlada, mejoran la tolerabilidad de tramadol.
- TramaContin® al mantener niveles séricos constantes y uniformes dentro de un rango eficaz pero no tóxico, evitan que se requieran tomas adicionales de tramadol u otra medicación analgésica de rescate, que empeoren la seguridad del tratamiento.
- TramaContin® a diferencia de otros analgésicos opiáceos, a dosis terapéuticas no presentan riesgo de depresión respiratoria, tolerancia, dependencia o adicción.

A diferencia de otros analgésicos Opioides, tramadol tiene baja propensión a causar dependencia física.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



El síndrome de abstinencia ha sido raramente reportado con el uso crónico de tramadol. Tramadol en general se considera que tiene bajo riesgo de abuso o dependencia física comparado con otros analgésicos Opioides.

No se han encontrado reportes de casos de sobredosis con presentación de tramadol de dos veces al día. En caso de manejar una sobredosis, la atención primaria se debe dar con manejo de la vía aérea y el mantenimiento de la función cardiovascular. El antídoto es Naloxona.

Interacciones:

Interacciones fármaco-fármaco

Tramadol es ampliamente metabolizado en el hígado vía las enzimas CYP2D6 y CYP3A, y por lo tanto, los fármacos que actúan sobre estas y otras enzimas hepáticas pueden afectar las propiedades farmacocinéticas del tramadol. Las interacciones medicamentosas en estas vías, que inhiben estos citocromos, podrían conducir a toxicidades clínicamente significativas o a alteraciones en los efectos analgésicos.

La inhibición del metabolismo de tramadol podría atenuar el efecto analgésico dado que M1 posee efecto analgésico importante. Esto se podría dar, entre otros con ondansetron paroxetina.

Por su parte Ritonavir podría incrementar el efecto analgésico del tramadol.

Efectos del Tramadol sobre Medicamentos Concomitantes

Tramadol por sí mismo no induce o inhibe el metabolismo de sustratos de prueba de muchos citocromos hepáticos

Tramadol es metabolizado por las enzimas CYP2D6 y así mismo lo son, todos los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Es así como estos últimos medicamentos pueden incrementar la serotonina en el cerebro, con riesgo de desarrollar el síndrome serotoninérgico.

En un estudio controlado aleatorizado en 10 humanos voluntarios, la ingestión de 100mg de tramadol 1.5h antes de la administración oral de 10mg de oxicodona de liberación inmediata no demostró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos, con respecto a los parámetros farmacocinéticos evaluados (Cmax, Tmax, CI/F).

Efectos de Medicamentos Concomitantes sobre Tramadol

Las interacciones entre tramadol y carbamazepina, cimetidina, quinidina, paroxetina y metadona han sido evaluadas. La carbamazepina, inductor enzimático general disminuye

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



y la cimetidina, inhibidor no específico incrementa la vida media de eliminación ($t_{1/2}$) del tramadol. Del mismo modo, la quinidina, inhibidor selectivo del CYP2D6 resulta en elevadas concentraciones séricas de tramadol y disminuye las concentraciones M1 (Metabolito O-desmetilado que es el principal metabolito activo) y por lo tanto puede suprimir la actividad analgésica del tramadol. La significancia clínica de esta interacción no ha sido completamente investigada. Se puede asumir que estas interacciones tendrán algún tipo de efecto antagónico sobre la eliminación de tramadol y la formación de M1 (ambos agentes son terapéuticamente activos) anulando el efecto de ambos y por lo tanto sin grandes diferencias farmacodinámicas. Por lo tanto, los cambios farmacocinéticos inducidos por la comedición afectarán fuertemente la acción terapéutica del tramadol, y consecuentemente la relevancia clínica de todas estas interacciones cinéticas es cuestionable y debe ser aún determinada.

La carbamazepina es conocida como un inductor de la actividad de enzimas hepáticas y, de hecho, el metabolismo del tramadol está marcadamente incrementado en pacientes que toman carbamazepina crónicamente. El C_{max} y $t_{1/2}$ de una dosis única oral de tramadol se redujeron en un 50% luego de la coadministración de carbamazepina. Por lo tanto, puede ser requerida dos veces la dosis diaria recomendada de tramadol en pacientes que están tomando carbamazepina concomitantemente en una terapia de hasta 800mg diarios.

La cimetidina, un inhibidor conocido de las enzimas hepáticas, no altera significativamente el metabolismo de tramadol, por lo tanto, no se recomienda ajuste de dosis de tramadol para pacientes que también están tomando cimetidina.

El pretratamiento de voluntarios sanos con paroxetina, el cual es el inhibidor más potente del CYP2D6 de los tres inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, disminuye significativamente las concentraciones plasmáticas del metabolito activo demetilado de tramadol en un 67%, y esta disminución estuvo correlacionada con la reducción significativa de la actividad analgésica en los desenlaces del dolor al frío y estimulación eléctrica. En un estudio en metabolizadores CYP2D6 sanos, la coadministración de paroxetina causó una inhibición dosis-dependiente del metabolismo de tramadol por un incremento en las dos relaciones metabólicas urinarias (+)-tramadol / (+)-M1.

La metadona inhibe el metabolismo de tramadol mediado por el CYP2D6 a M1. Por lo tanto, como el grado de analgesia opioide es ampliamente dependiente de la formación de M1, los pacientes en mantenimiento con metadona pueden carecer de analgesia adecuada del tramadol oral a dosis normalmente recomendadas.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Al igual que con todos los analgésicos la dosis diaria de tramadol deberá ajustarse, según el grado de dolor y la respuesta clínica individual de cada paciente, hasta conseguir un control óptimo del dolor (intensidad según escala analógica visual entre 20 y 25 mm).

La dosis óptima diaria de tramadol es aquella que controla el dolor durante un periodo de 24 horas, sin necesidad de más de 2 dosis de medicación analgésica de rescate y sin efectos secundarios o con efectos secundarios tolerables.

La dosis inicial recomendada, tanto de Tramacontin® en adultos y niños mayores de 12 años es de 150 mg al día.

Si con 150 mg al día no se consigue el alivio del dolor, se deberá ajustar la dosis elevándola hasta conseguir que el dolor remita. Se recomienda ajustar progresivamente a los pacientes hacia dosis más altas con el fin de minimizar los efectos secundarios de carácter leve y transitorio. Se recomienda no exceder de una dosis total diaria de 400 mg, excepto en circunstancias especiales.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No 2020012727 emitido mediante Acta 12 de 2020 SEM numeral 3.1.3.1. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica

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

3.1.3.2 TIVONIC® SUNITINIB 50 MG CAPSULAS DURAS

Expediente : 20193310
Radicado : 20201223381
Fecha : 27/11/2020
Interesado : HB Human Bioscience S.A.S

Composición:

Cada cápsula dura contiene 50 mg de Sunitinib

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Tratamiento de tumores malignos del estroma gastrointestinal (GIST) irresecable y/o metastásico en adultos, después del fracaso del tratamiento con imatinib debido a resistencia o intolerancia.

Tratamiento del carcinoma de células renales avanzado/metastásico (mRCC) en adultos.

Tratamiento de tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET) irresecables o metastásicos, bien diferenciados, con progresión de la enfermedad en adultos.

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

La administración concomitante de inductores potentes del CYP3A4 debe evitarse ya que puede reducir la concentración plasmática de sunitinib.

La administración concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 debe evitarse ya que puede aumentar la concentración plasmática de sunitinib.

Trastornos de la piel y del tejido

Se debe advertir a los pacientes que la despigmentación del pelo o la piel puede ocurrir durante el tratamiento con sunitinib. Otros efectos dermatológicos posibles pueden incluir sequedad, engrosamiento o agrietamiento de la piel, ampollas o erupción en las palmas de las manos y las plantas de los pies.

Las reacciones mencionadas anteriormente no fueron acumulativas, fueron normalmente reversibles, y en general, no motivaron la suspensión del tratamiento. Se han notificado casos de pioderma gangrenoso, generalmente reversible tras la interrupción de sunitinib. Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves, incluidos casos de eritema multiforme (EM), casos que podían ser de síndrome de Stevens- Johnson (SSJ) y de necrólisis epidérmica tóxica (NET), algunos con desenlace mortal. Si se confirma la presencia de signos o síntomas de SSJ, NET o EM (por ejemplo, erupción cutánea progresiva, a menudo acompañada de ampollas o de lesiones en las mucosas), debe discontinuarse el tratamiento con sunitinib. Si se confirma el diagnóstico de SSJ o de NET, no debe reiniciarse el tratamiento. En algunos casos de sospecha de EM, los pacientes toleraron la reintroducción del tratamiento con sunitinib a una dosis inferior una vez resuelta la reacción; algunos de esos pacientes recibieron, además, tratamiento concomitante con corticoesteroides o antihistamínicos.

Hemorragia y hemorragia tumoral

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En los ensayos clínicos con sunitinib y durante la vigilancia poscomercialización, se han notificado acontecimientos hemorrágicos, algunos de ellos mortales, como hemorragia gastrointestinal, respiratoria, del tracto urinario y cerebral.

La valoración rutinaria de los acontecimientos hemorrágicos debe incluir recuentos sanguíneos completos y examen físico.

La epistaxis fue la reacción adversa hemorrágica más frecuente, habiendo sido notificada en aproximadamente la mitad de los pacientes con tumores sólidos que experimentaron acontecimientos hemorrágicos. Algunos de estos acontecimientos de epistaxis fueron graves, si bien muy raramente mortales.

Se han notificado acontecimientos de hemorragia tumoral, en ocasiones asociados con necrosis tumoral; algunos de estos acontecimientos hemorrágicos fueron mortales.

La hemorragia tumoral puede ocurrir de forma repentina, y en el caso de los tumores pulmonares, pueden presentarse como hemoptisis grave y amenazante para la vida o como hemorragia pulmonar.

Se han observado casos de hemorragia pulmonar, algunos con desenlace mortal, en ensayos clínicos y se han notificado en la experiencia pos comercialización en pacientes tratados con sunitinib para CCRM, GIST y cáncer de pulmón. Sunitinib no está aprobado para el uso en pacientes con cáncer de pulmón.

Los pacientes que reciben tratamiento concomitante con anticoagulantes (por ejemplo, warfarina, acenocumarol) pueden ser monitorizados periódicamente mediante recuento sanguíneo completo (plaquetas), factores de coagulación (PT/INR) y examen físico.

Trastornos gastrointestinales

Las reacciones adversas gastrointestinales que se notificaron más frecuentemente fueron diarrea, náuseas/vómitos, dolor abdominal, dispepsia y estomatitis/dolor bucal; también se han notificado casos de esofagitis.

El tratamiento de soporte de las reacciones adversas gastrointestinales que requieren tratamiento puede incluir medicación con propiedades antieméticas, antidiarreicas o antiácidas.

Se notificaron complicaciones gastrointestinales graves, algunas veces mortales, incluyendo perforación intestinal, en paciente con tumores intra-abdominales tratados con sunitinib.

Hipertensión

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Se ha notificado hipertensión relacionada con sunitinib, incluyendo hipertensión grave (> 200 mm Hg sistólica o 110 mm Hg diastólica). Se debe someter a los pacientes a un seguimiento y control adecuado de la tensión arterial. Se recomienda la suspensión temporal del tratamiento en pacientes que presenten hipertensión grave no controlada mediante intervención médica. Se puede reanudar el tratamiento una vez que la hipertensión esté adecuadamente controlada.

Trastornos hematológicos

Se notificaron recuentos absolutos disminuidos de neutrófilos y recuentos disminuidos de plaquetas en asociación con sunitinib. Los acontecimientos mencionados no fueron acumulativos, fueron normalmente reversibles y en general, no motivaron la suspensión del tratamiento. Ninguno de estos acontecimientos de los estudios Fase 3 fue mortal, aunque durante la vigilancia poscomercialización se han notificado raramente acontecimientos hematológicos mortales, incluyendo hemorragia asociada a trombocitopenia e infecciones neutropénicas.

Se ha observado la aparición de anemia tanto de forma temprana como tardía durante el tratamiento con sunitinib.

Se deben realizar recuentos sanguíneos completos al principio de cada ciclo de tratamiento en los pacientes que reciben tratamiento con sunitinib.

Trastornos cardíacos

Se han notificado acontecimientos cardiovasculares, incluyendo fallo cardíaco, cardiomiopatía, fracción de eyección del ventrículo izquierdo por debajo del límite inferior de la normalidad, miocarditis, isquemia miocárdica e infarto de miocardio, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con sunitinib. Estos datos sugieren que sunitinib incrementa el riesgo de cardiomiopatía. En los pacientes tratados no se han identificado factores de riesgo adicionales específicos para cardiomiopatías inducidas por sunitinib aparte del efecto específico del medicamento. Se debe usar sunitinib con precaución en los pacientes con riesgo o antecedentes de estos eventos.

Fueron excluidos de todos los ensayos clínicos con sunitinib los pacientes que presentaron acontecimientos cardíacos dentro de los 12 meses previos a la administración de sunitinib, tales como infarto de miocardio (incluyendo angina grave/inestable), bypass arterial coronario/periférico, insuficiencia cardíaca congestiva sintomática (ICC), accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio, o embolismo pulmonar. Se desconoce si los pacientes con estas patologías concomitantes pueden encontrarse en un riesgo más alto de desarrollar disfunción del ventrículo izquierdo relacionada con sunitinib.

Se aconseja a los médicos que valoren este riesgo frente a los beneficios potenciales del medicamento.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados en relación con los signos clínicos y síntomas de ICC mientras reciben sunitinib, especialmente los pacientes con factores de riesgo cardiacos y/o antecedentes de arteriopatía coronaria. Deben considerarse evaluaciones basales y periódicas de la FEVI mientras el paciente esté recibiendo sunitinib. En pacientes sin factores de riesgo cardiacos, debe considerarse una evaluación basal de la fracción de eyección.

En presencia de manifestaciones clínicas de ICC, se recomienda la suspensión de sunitinib. La administración de sunitinib debe interrumpirse y/o reducirse la dosis en pacientes sin evidencia clínica de ICC pero con una fracción de eyección $<50\%$ y $>20\%$ por debajo del nivel basal.

Prolongación del intervalo QT

Se ha observado prolongación del intervalo QT y Torsade de pointes en pacientes expuestos a sunitinib.

La prolongación del intervalo QT puede provocar un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo Torsade de pointes.

Sunitinib debe utilizarse con precaución en pacientes con historial conocido de prolongación del intervalo QT, en pacientes que están en tratamiento con antiarrítmicos, o con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT, o en pacientes con enfermedad cardiaca relevante preexistente, bradicardia o alteraciones electrolíticas. La administración concomitante de sunitinib con inhibidores potentes del CYP3A4 debe estar limitada por el posible incremento de las concentraciones plasmáticas de sunitinib.

Acontecimientos tromboembólicos venosos

Se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos relacionados con el tratamiento en pacientes que recibieron sunitinib, incluyendo trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. En la vigilancia poscomercialización se han observado casos de embolismo pulmonar con desenlace mortal.

Acontecimientos tromboembólicos arteriales

Se han notificado casos de acontecimientos tromboembólicos arteriales (ATA), en ocasiones mortales, en pacientes tratados con sunitinib. Los acontecimientos más frecuentes fueron accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio e infarto cerebral. Los factores de riesgo asociados con los ATA, aparte de la enfermedad maligna subyacente y la edad ≥ 65 años, incluían hipertensión, diabetes mellitus y enfermedad trombo embólica previa.

Aneurismas y disecciones arteriales

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o de disecciones arteriales. Antes de iniciar la administración de sunitinib, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como la hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Microangiopatía trombótica (MAT)

El diagnóstico de MAT, incluyendo púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) y síndrome hemolítico urémico (SHU), en ocasiones con insuficiencia renal o desenlace mortal, se debe considerar en el caso de anemia hemolítica, trombocitopenia, fatiga, manifestaciones neurológicas variables, alteración renal y fiebre. El tratamiento con sunitinib se debe interrumpir en los pacientes que desarrollen MAT y se debe iniciar inmediatamente el tratamiento adecuado. Se ha observado que los efectos de MAT son reversibles tras la interrupción del tratamiento.

Alteraciones tiroideas

Se recomienda realizar la analítica basal de la función tiroidea en todos los pacientes. Aquellos pacientes con hipotiroidismo o hipertiroidismo pre-existente se deben tratar conforme a la práctica médica habitual antes de iniciar el tratamiento con sunitinib. Durante el tratamiento con sunitinib, se debe realizar una monitorización rutinaria de la función tiroidea cada 3 meses. Además, durante el tratamiento, los pacientes deben ser monitorizados estrechamente para detectar signos y síntomas de alteraciones tiroideas, y los pacientes que desarrollen cualquier signo y/o síntoma que sugiera alteración tiroidea se deben someter a análisis de la función tiroidea, tal y como esté clínicamente indicado. Los pacientes que desarrollen una alteración tiroidea deben ser tratados conforme a la práctica médica habitual.

Se ha observado que el hipotiroidismo se produce tanto de forma temprana como tardía durante el tratamiento con sunitinib.

Pancreatitis

Se observaron aumentos en la actividad de la lipasa y la amilasa séricas en pacientes con varios tumores sólidos que recibieron sunitinib. Los aumentos en la actividad de la lipasa fueron transitorios y en general no se acompañaron de signos ni síntomas de pancreatitis en los sujetos con varios tumores sólidos.

Se han notificado casos de acontecimientos pancreáticos graves, algunos de ellos con desenlace mortal. Si se presentan síntomas de pancreatitis, los pacientes deben suspender el tratamiento con sunitinib y se les debe proporcionar soporte médico adecuado.

Hepatotoxicidad

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Se ha observado hepatotoxicidad en pacientes tratados con sunitinib. Se observaron casos de insuficiencia hepática, algunos de ellos con resultado mortal, en <1% de los pacientes con tumores sólidos tratados con sunitinib. Se deben monitorizar las pruebas de función hepática (niveles de alanina transaminasa [ALT], aspartato transaminasa [AST], bilirrubina) antes del inicio del tratamiento, durante cada ciclo de tratamiento y cuando esté clínicamente indicado. Si aparecen signos o síntomas de insuficiencia hepática, se interrumpirá el tratamiento con sunitinib y se instaurarán las medidas de soporte adecuadas.

Función renal

Se han notificado casos de alteración renal, insuficiencia renal y/o insuficiencia renal aguda, en algunos casos con desenlace mortal.

Los factores de riesgo asociados a la alteración/insuficiencia renal en pacientes que reciben sunitinib incluyeron, además del CCR subyacente, edad avanzada, diabetes mellitus, insuficiencia renal subyacente, fallo cardíaco, hipertensión, sepsis, deshidratación/hipovolemia y rabdomiolisis.

En pacientes con proteinuria de moderada a severa, no se ha evaluado de manera sistemática la seguridad del tratamiento continuado con sunitinib.

Se han notificado casos de proteinuria y casos raros de síndrome nefrótico. Se recomienda realizar análisis de orina al inicio del tratamiento, realizando un seguimiento a los pacientes con el fin de detectar el desarrollo o empeoramiento de proteinuria.

En pacientes con síndrome nefrótico, se debe discontinuar el tratamiento con sunitinib.

Fístula

En caso de que se forme una fístula, se deberá interrumpir el tratamiento con sunitinib. Se dispone de información limitada del uso continuado de sunitinib en pacientes con fístula.

Alteración de la cicatrización de heridas

Durante el tratamiento con sunitinib se han notificado casos de alteración en la cicatrización de heridas.

No se han realizado ensayos clínicos formales del efecto de sunitinib sobre la cicatrización de heridas.

Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con sunitinib como medida de precaución en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores. La experiencia clínica relativa al tiempo para el reinicio del tratamiento tras un procedimiento quirúrgico mayor es limitada. Por lo tanto, la decisión para reanudar el tratamiento con sunitinib

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



después de un procedimiento quirúrgico mayor debe basarse en una evaluación clínica de la recuperación tras la cirugía.

Osteonecrosis del maxilar (ONM)

Se han notificado casos de ONM en pacientes tratados con Sunitinib. La mayoría de los casos fueron notificados en pacientes que habían recibido un tratamiento anterior o concomitante con bifosfonatos por vía intravenosa, para los cuales la ONM es un riesgo identificado. Por tanto, se debe tener precaución cuando se utilicen Sunitinib y bifosfonatos por vía intravenosa tanto de forma simultánea como secuencial.

Los procedimientos dentales invasivos también se han identificado como un factor de riesgo. Antes del tratamiento con Sunitinib, se debe considerar realizar un examen dental y los adecuados cuidados dentales preventivos. En pacientes que hayan recibido previamente o estén recibiendo bifosfonatos por vía intravenosa, se deben evitar, si es posible, los procedimientos dentales invasivos.

Hipersensibilidad/angioedema

Si aparece angioedema debido a hipersensibilidad, se deberá interrumpir el tratamiento con sunitinib y se instaurarán las medidas de soporte estándar.

Convulsiones

En los estudios clínicos con sunitinib y en la vigilancia poscomercialización se han notificado convulsiones. Los pacientes con convulsiones y signos/síntomas relacionados con el síndrome de leuco encefalopatía posterior reversible (SLPR), tales como hipertensión, dolor de cabeza, disminución de la alerta, función mental alterada, y pérdida visual, incluyendo ceguera cortical, deben ser controlados mediante atención médica, que incluya el control de la hipertensión. Se recomienda la suspensión temporal de sunitinib; tras la resolución, el tratamiento puede ser reiniciado a criterio del facultativo.

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Se han observado casos de SLT, en ocasiones mortales, a una frecuencia rara en ensayos clínicos y se han notificado durante la vigilancia poscomercialización en pacientes tratados con sunitinib. Los factores de riesgo del SLT incluyen una mayor masa tumoral, insuficiencia renal crónica preexistente, oliguria, deshidratación, hipotensión y orina acidificada. Estos pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente y tratados como esté clínicamente indicado, y se ha de considerar hidratación profiláctica.

Infecciones

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Se han notificado infecciones graves, con o sin neutropenia, incluyendo algunas con desenlace mortal.

Se han notificado casos poco frecuentes de fascitis necrotizante, incluyendo del perineo, en ocasiones mortal. Debe interrumpirse el tratamiento con sunitinib a los pacientes que presenten fascitis necrotizante, y comenzarse de inmediato la administración de un tratamiento adecuado.

Hipoglucemia

Se han notificado disminuciones de la glucosa en sangre, en ocasiones clínicamente sintomáticas y que requirieron hospitalización por la pérdida de consciencia, durante el tratamiento con sunitinib. En caso de hipoglucemia sintomática, sunitinib se debe interrumpir temporalmente.

Se deben comprobar con regularidad los niveles de glucosa en sangre de los pacientes diabéticos, con el fin de valorar si es necesario ajustar la dosis del medicamento antidiabético para reducir al mínimo el riesgo de hipoglucemia.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más graves asociadas a sunitinib, algunas de ellas con desenlace mortal, son insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, embolismo pulmonar, perforación gastrointestinal y hemorragias (por ejemplo, hemorragia del tracto respiratorio, gastrointestinal, tumoral, del tracto urinario y cerebral). Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado (experimentadas por los pacientes en los ensayos para registro de CCR, GIST y pNET) incluyeron: disminución del apetito, alteración del gusto, hipertensión, fatiga, alteraciones gastrointestinales (por ejemplo, diarrea, náuseas, estomatitis, dispepsia y vómitos), decoloración de la piel y síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar. Estos síntomas pueden disminuir a medida que el tratamiento continúa.

Durante el tratamiento se puede desarrollar hipotiroidismo. Entre las reacciones adversas más frecuentes se encuentran las alteraciones hematológicas (por ejemplo, neutropenia, trombocitopenia y anemia).

Otros acontecimientos mortales distintos a los anteriormente indicados que se consideraron como posiblemente relacionados con sunitinib incluyeron fallo multiorgánico, coagulación intravascular diseminada, hemorragia peritoneal, insuficiencia adrenal, neumotórax, shock y muerte súbita.

Tabla de reacciones adversas

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas que se notificaron en pacientes con GIST, CCRM y pNET en una base de datos agrupada de 7.115 pacientes, se listan a continuación, según la clasificación por órganos y sistemas, frecuencia y gravedad (NCI-CTCAE). También se incluyen las reacciones adversas poscomercialización identificadas en los estudios clínicos. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Las frecuencias se definen como:

Muy frecuentes (=1/10)

Frecuentes (=1/100 a <1/10)

Poco frecuentes (=1/1.000 a <1/100)

Raras (=1/10.000 a <1/1.000)

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Infecciones víricas ^a Infecciones respiratorias ^{b, c} Abscesos ^{c, d} Infecciones por hongos ^d Infección del tracto urinario Infecciones Cutáneas ^c Sepsis ^{e, f}	Fascitis necrotizante ^a Infecciones Bacterianas ^g		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia Trombocitopenia Anemia Leucopenia	Linfopenia	Pancitopenia	Microangiopatía trombótica ^{h, i}	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	Angioedema	
Trastorno endocrinos	Hipotiroidismo		Hipertiroidismo	Tiroiditis	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito ^j	Deshidratación Hipoglucemia		Síndrome de lisis tumoral ^j	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Depresión			
Trastornos del sistema nervioso	Mareo Cefalea Alteración del gusto ^j	Neuropatía periférica Parestesia Hipoestesia	Hemorragia cerebral ^j Accidente cerebrovascular ^j	Síndrome de leuco encefalopatía posterior reversible ^j	

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



		Hiperestesia	Accidente isquémico transitorio		
Trastornos oculares		Edema periorbital Edema del párpado Aumento del lagrimeo			
Trastornos cardíacos		Isquemia de miocardio ^{a,*} Disminución de la fracción de eyección ^l	Insuficiencia cardíaca congestiva Infarto de miocardio ^{m,*} Insuficiencia cardíaca ^a Cardiomiopatía ^a Derrame pericárdico Intervalo QT del electrocardiograma prolongado	Insuficiencia ventricular izquierda ^a Torsade de pointes	
Trastornos vasculares	Hipertensión	Trombosis venosa profunda Sofocos Rubefacción	Hemorragia tumoral ^a		Aneurismas y disecciones arteriales ^a
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea Epistaxis Tos	Embolismo pulmonar ^a Derrame pleural ^a Hemoptisis Disnea de esfuerzo Dolor orofaríngeo ⁿ Congestión nasal Sequedad nasal	Hemorragia pulmonar ^a Insuficiencia Respiratoria ^a		
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis ^o Dolor abdominal ⁿ Vómitos Diarrea	Enfermedad de reflujo gastroesofágico Disfagia Hemorragia Gastrointestinal ^a	Perforación gastrointestinal Pancreatitis Fístula anal Colitis ^r		

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



	Dispepsia Náuseas Estreñimiento	Esofagitis* Distensión abdominal Molestia abdominal Hemorragia rectal Sangrado gingival Ulceración de la boca Proctalgia Queilitis Hemorroides Glosodinia Dolor bucal Sequedad de boca Flatulencia Molestias orales Eructos			
Trastornos hepatobiliares			Insuficiencia hepática* Colecistitis*.* Función hepática anormal	Hepatitis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Cambio de color de la piel* Síndrome de Eritro disestesia palmoplantar Erupción* Cambio de coloración del pelo Sequedad de piel	Exfoliación de la piel Reacción cutánea* Eczema Ampollas Eritema Alopecia Acné Prurito Hiperpigmentación de la piel Lesión de la piel Hiperqueratosis		Eritema Multiforme* Síndrome de Stevens-Johnson* Pioderma gangrenoso Necrólisis epidérmica tóxica*	

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



		Dermatitis Trastornos en las uñas ^w			
Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor en las extremidades Artralgia Dolor de espalda	Dolor musculoesquelético Espasmos musculares Mialgia Debilidad muscular	Osteonecrosis mandibular Fístula*	Rabdomiólisis* Miopatía	
Trastornos renales y urinarios		Fallo renal* Insuficiencia renal aguda* Cromaturia Proteinuria	Hemorragia del tracto urinario	Síndrome nefrótico	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Inflamación de las mucosas Fatiga ^x Edema ^y Pirexia	Dolor torácico Dolor Enfermedad similar a la influenza Escalofríos	Alteración en la cicatrización		
Exploraciones complementarias		Disminución del peso Disminución del recuento de glóbulos blancos Lipasa elevada Recuento disminuido de plaquetas Disminución de la hemoglobina Amilasa elevada ^z Aumento de la aspartato aminotransferasa Aumento de la alanina aminotransferasa	Creatinina fosfoquinasa sanguínea elevada Aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre		

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



		Aumento de la creatinina en sangre Aumento de la presión sanguínea Aumento del ácido úrico en sangre			
--	--	--	--	--	--

* Incluyendo acontecimientos mortales

Se han combinado los siguientes términos:

a Nasofaringitis y herpes oral.

b Bronquitis, infección del tracto respiratorio inferior, neumonía e infección del tracto respiratorio.

c Absceso, absceso en extremidad, absceso anal, absceso gingival, absceso hepático, absceso pancreático, absceso perineal, absceso perirrectal, absceso rectal, absceso subcutáneo y absceso dental.

d Candidiasis esofágica y candidiasis oral.

e Celulitis e infección cutánea.

f Sepsis y choque septicémico.

g Absceso abdominal, sepsis abdominal, diverticulitis y osteomielitis.

h Microangiopatía trombótica, púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome urémico hemolítico.

i Apetito disminuido y anorexia.

j Disgeusia, ageusia y alteración del gusto.

k Síndrome coronario agudo, angina de pecho, angina inestable, oclusión de la arteria coronaria, e isquemia miocárdica.

l Fracción de eyección disminuida/anormal.

m Infarto agudo de miocardio, infarto de miocardio, infarto miocárdico silencioso.

n Dolor orofaríngeo y laringofaríngeo.

o Estomatitis y estomatitis aftosa.

p Dolor abdominal, dolor en la zona inferior del abdomen y dolor en la zona superior del abdomen.

q Perforación gastrointestinal y perforación intestinal.

r Colitis y colitis isquémica.

s Colecistitis y colecistitis acalculosa.

t Piel amarilla, cambio de color de la piel y trastorno de la pigmentación.

u Dermatitis psoriasiforme, erupción exfoliativa, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular y erupción prurítica.

v Reacción cutánea y trastorno de la piel.

w Trastorno de las uñas y cambio de color de las uñas.

Acta No. 23 de 2021 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- x Fatiga y astenia.
- y Edema facial, edema y edema periférico.
- z Amilasa y aumento de amilasa.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones e infestaciones

Se han notificado casos de infección grave (con o sin neutropenia), incluyendo casos mortales. Se han notificado casos de fascitis necrotizante, incluyendo del perineo, en ocasiones mortal.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Se notificaron recuentos absolutos disminuidos de neutrófilos de intensidad de grado 3 y 4, respectivamente, en el 10% y 1,7% de los pacientes del estudio Fase 3 de GIST, en el 16% y 1,6% de los pacientes del estudio Fase 3 de CCRM, y en el 13% y 2,4% de los pacientes del estudio Fase 3 de pNET. Se comunicaron recuentos disminuidos de plaquetas de intensidad de grado 3 y 4, respectivamente, en el 3,7% y 0,4% de los pacientes del estudio Fase 3 de GIST, en el 8,2% y 1,1% de los pacientes del estudio Fase 3 de CCRM, y en el 3,7% y 1,2% de los pacientes del estudio Fase 3 de pNET.

En un estudio Fase 3 de GIST se notificaron acontecimientos hemorrágicos en el 18% de los pacientes tratados con sunitinib, en comparación con el 17% de los pacientes que recibieron placebo. De los pacientes con CCRM no tratado previamente que recibieron sunitinib, un 39% tuvo acontecimientos hemorrágicos en comparación con un 11% de los pacientes que recibieron interferón alfa (IFN-a).

Diecisiete (4,5%) pacientes en tratamiento con sunitinib frente a 5 pacientes (1,7%) que recibieron IFN-a presentaron acontecimientos hemorrágicos de grado 3 o superiores. De los pacientes que recibieron tratamiento con sunitinib para el CCRM resistente a citoquinas, un 26% presentaron hemorragias. Se notificaron acontecimientos hemorrágicos, excluyendo epistaxis, en el 21,7% de los pacientes que recibieron sunitinib en el estudio Fase 3 de pNET en comparación con el 9,85% de los pacientes que recibieron placebo.

En los ensayos clínicos, se notificó hemorragia tumoral en aproximadamente el 2% de los pacientes con GIST.

Trastornos del sistema inmunológico

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema.

Trastornos endocrinos

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Se notificó hipotiroidismo como una reacción adversa en 7 pacientes (4%) que recibieron sunitinib a lo largo de los 2 estudios de CCRM resistente a citoquinas; y en 61 pacientes (16%) del grupo sunitinib y en 3 pacientes (<1%) del grupo de IFN-a en el estudio de CCRM no tratado previamente. Adicionalmente, se notificaron elevaciones de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) en 4 pacientes (2%) con CCRM resistente a citoquinas. En total, en el 7% de la población con CCRM hubo evidencia clínica o analítica de hipotiroidismo durante el tratamiento. El hipotiroidismo adquirido se observó en el 6,2% de los pacientes con GIST del grupo de sunitinib frente al 1% grupo de placebo. En el estudio Fase 3 de pNET, se notificó hipotiroidismo en 6 pacientes (7,2%) que recibieron sunitinib y en 1 paciente (1,2%) tratado con placebo.

En dos estudios en pacientes con cáncer de mama se monitorizó la función tiroidea de manera prospectiva; Sutent no está aprobado para su uso en el cáncer de mama. En uno de los estudios se notificó hipotiroidismo en 15 (13,6%) pacientes tratados con sunitinib y en 3 (2,9%) pacientes tratados conforme a la práctica médica habitual. Se notificó un aumento de la TSH en sangre en 1 (0,9%) paciente tratado con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados conforme a la práctica médica habitual. No se notificó hipertiroidismo en ninguno de los pacientes tratados con sunitinib pero sí en 1 (1,0%) paciente tratado conforme a la práctica médica habitual. En el otro estudio notificó hipotiroidismo en un total de 31 (13%) pacientes tratados con sunitinib y en 2 (0,8%) tratados con capecitabina. Se notificó un aumento de la TSH en sangre en 12 (5,0%) pacientes tratados con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados con capecitabina. Se notificó hipertiroidismo en 4 (1,7%) pacientes tratados con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados con capecitabina. Se notificó disminución de la TSH en sangre en 3 (1,3%) pacientes tratados con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados con capecitabina. Se observó un aumento de T4 en 2 (0,8%) pacientes tratados con sunitinib y en 1 (0,4%) paciente tratado con capecitabina. Se notificó un aumento de T3 en 1 (0,8%) paciente tratado con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados con capecitabina. Todos los acontecimientos tiroideos notificados fueron de grado 1-2.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

En pacientes con pNET se notificó una incidencia más alta de acontecimientos de hipoglucemia en comparación con CCRM y GIST. Sin embargo, la mayoría de estos acontecimientos adversos observados en ensayos clínicos no se consideraron relacionados con el tratamiento en estudio.

Trastornos del sistema nervioso

En los estudios clínicos con sunitinib y en la vigilancia poscomercialización, se han notificado pocos casos (<1%), algunos mortales, de sujetos con convulsiones y evidencia radiológica del SLPR. observado convulsiones en pacientes con o sin evidencia radiológica de metástasis en el cerebro.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Trastornos cardíacos

En los ensayos clínicos, se notificaron disminuciones en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) de $\approx 20\%$ y por debajo del límite inferior de la normalidad en aproximadamente $\approx 2\%$ de los pacientes con GIST tratados con sunitinib, en el 4% de los pacientes con CCRM resistente a citoquinas y en el 2% de los pacientes con GIST tratados con placebo. No parece que estas disminuciones en la FEVI hayan sido progresivas y, en bastantes ocasiones, mejoraron durante la continuación del tratamiento. En el estudio de CCRM no tratado previamente, el 27% de los pacientes tratados con sunitinib y el 15% de los tratados con IFN- α tuvieron unos valores de FEVI por debajo del límite inferior de la normalidad. A 2 pacientes ($<1\%$) que recibieron sunitinib se les diagnosticó insuficiencia cardíaca congestiva (ICC).

En pacientes con GIST, se notificó 'insuficiencia cardíaca', 'insuficiencia cardíaca congestiva' o 'insuficiencia ventricular izquierda' en el 1,2% de los pacientes tratados con sunitinib y en el 1% de los pacientes tratados con placebo. En el estudio pivotal Fase 3 de GIST (N = 312), se notificaron reacciones cardíacas mortales relacionadas con el tratamiento en el 1% de los pacientes de cada grupo de estudio (es decir, tanto en el grupo de sunitinib como en el grupo de placebo). En un estudio Fase 2 en pacientes con CCRM resistente a citoquinas, el 0,9% de los pacientes experimentaron infarto de miocardio mortal relacionado con el tratamiento, y en el estudio Fase 3 en pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo, el 0,6% de los pacientes del grupo de IFN- α y el 0% de los pacientes del grupo de sunitinib presentaron acontecimientos cardíacos mortales. En el estudio Fase 3 de pNET, 1 paciente (1%) que recibió sunitinib experimentó una insuficiencia cardíaca mortal relacionada con el tratamiento.

Trastornos vasculares

Hipertensión

La hipertensión fue una reacción adversa muy frecuente notificada en los ensayos clínicos. En aproximadamente el 2,7% de los pacientes que experimentaron hipertensión se redujo la dosis de sunitinib o su administración se suspendió temporalmente. No se interrumpió el tratamiento con sunitinib de forma permanente en ninguno de estos pacientes. En el 4,7% de los pacientes con tumores sólidos se notificó hipertensión grave (>200 mmHg sistólica o 110 mmHg diastólica). Se notificó hipertensión en aproximadamente el 33,9% de los pacientes que recibieron sunitinib para el CCRM no tratado previamente frente al 3,6% de los pacientes que recibieron IFN- α . Se notificó hipertensión grave en el 12% de los pacientes sin tratamiento previo que recibieron sunitinib y en $<1\%$ de los pacientes con IFN- α . Se notificó hipertensión en el 26,5% de los pacientes que recibieron sunitinib en un estudio Fase 3 de pNET, en comparación con el 4,9% de los pacientes que recibieron placebo. Se notificó hipertensión grave en el 10% de los pacientes con pNET del grupo de sunitinib y en el 3% de los pacientes del grupo de placebo.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Acontecimientos tromboembólicos venosos

Se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos relacionados con el tratamiento en aproximadamente el 1,0% de los pacientes con tumores sólidos que recibieron sunitinib en los ensayos clínicos, incluyendo GIST y CCR.

Siete pacientes (3%) del grupo de sunitinib y ninguno del grupo de placebo en el estudio Fase 3 de GIST experimentaron acontecimientos tromboembólicos venosos; 5 de los 7 sufrieron trombosis venosa profunda (TVP) de grado 3, y 2 de grado 1 o 2. Cuatro de estos 7 pacientes con GIST discontinuaron el tratamiento tras la primera observación de TVP.

Trece pacientes (3%) en tratamiento con sunitinib en el estudio Fase 3 de CCRM no tratado previamente y 4 pacientes (2%) en los 2 estudios de CCRM resistente a citoquinas notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos. Nueve de estos pacientes sufrieron embolismos pulmonares; 1 de grado 2 y 8 de grado 4. Ocho de estos pacientes tuvieron TVP; 1 de grado 1, 2 de grado 2, 4 de grado 3 y 1 de grado 4. Uno de los pacientes con embolismo pulmonar del estudio de CCRM resistente a citoquinas interrumpió la dosis.

En los pacientes con CCRM no tratado previamente que recibieron IFNa, hubo 6 (2%) acontecimientos tromboembólicos venosos; 1 paciente (<1%) experimentó una TVP de grado 3 y 5 pacientes (1%) sufrieron embolismos pulmonares, todos de grado 4.

En el estudio Fase 3 de pNET se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos en 1 (1,2%) paciente del grupo de sunitinib y en 5 (6,1%) pacientes del grupo de placebo. Dos de los pacientes que recibieron placebo presentaron TVP, 1 de grado 2 y el otro de grado 3.

No se notificó ningún caso con un desenlace mortal en los estudios para registro de GIST, CCRM y pNET. Se han observado casos con desenlace mortal en la vigilancia poscomercialización.

Se observaron casos de embolismo pulmonar en aproximadamente el 3,1% de los pacientes con GIST y en aproximadamente el 1,2% de los pacientes con CCRM, que recibieron sunitinib en los estudios Fase 3.

No se notificó ningún embolismo pulmonar en pacientes con pNET que recibieron sunitinib en el estudio Fase 3. Se han observado casos raros con desenlace mortal en la vigilancia poscomercialización.

Los pacientes que presentaron embolismo pulmonar en los 12 meses previos fueron excluidos de los ensayos clínicos de sunitinib. En los pacientes que recibieron sunitinib en los estudios de registro Fase 3, se notificaron acontecimientos pulmonares (es decir, disnea, derrame pleural, embolismo pulmonar o edema pulmonar) en aproximadamente el

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



17,8% de los pacientes con GIST, en aproximadamente el 26,7% de los pacientes con CCRM y en el 12% de los pacientes con pNET.

Aproximadamente el 22,2% de pacientes con tumores sólidos, incluyendo GIST y CCRM, que recibieron sunitinib en los ensayos clínicos experimentaron acontecimientos pulmonares.

Trastornos gastrointestinales

Se han observado con poca frecuencia (<1%) casos de pancreatitis en pacientes que recibían sunitinib para GIST o CCRM. No se ha notificado pancreatitis relacionada con el tratamiento en el estudio Fase 3 de pNET.

Se ha notificado hemorragia gastrointestinal mortal en el 0,98% de los pacientes que recibieron placebo en el ensayo Fase 3 de GIST.

Trastornos hepatobiliares

Se ha notificado disfunción hepática que puede incluir anomalías en las pruebas de función hepática, hepatitis o insuficiencia hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se han notificado casos de pioderma gangrenoso, generalmente reversible tras el cese del tratamiento con sunitinib.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Se han notificado casos de miopatía y/o rabdomiolisis, algunos con insuficiencia renal aguda. El tratamiento de pacientes con signos o síntomas de toxicidad muscular debe hacerse de acuerdo a la práctica médica habitual.

Se han notificado casos de formación de fístulas algunas veces asociados con necrosis y regresión del tumor, en algunos casos con desenlace mortal.

Se han notificado casos de ONM en pacientes tratados con Sutent, la mayor parte de los cuales ocurrieron en pacientes que tenían factores de riesgo identificados para la ONM, en particular, la exposición a bifosfonatos por vía intravenosa y/o antecedentes de enfermedad dental con necesidad de procedimientos dentales invasivos.

Exploraciones complementarias

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Los datos de ensayos preclínicos (in vitro e in vivo), a dosis más altas que la dosis recomendada en humanos, indican que sunitinib puede inhibir el proceso de repolarización del potencial de acción cardíaco (p. ej., prolongación del intervalo QT).

Se han notificado incrementos en el intervalo QTc por encima de 500 mseg en un 0,5% y cambios con respecto a los niveles basales por encima de 60 mseg en un 1,1% de los 450 pacientes con tumores sólidos; ambos parámetros se consideran cambios potencialmente significativos. A aproximadamente el doble de la concentración terapéutica, se ha observado que sunitinib prolonga el intervalo QTcF (intervalo QT corregido según Fridericia).

Se estudió la prolongación del intervalo QTc en un ensayo con 24 pacientes, de edades comprendidas entre 20 y 87 años, con tumores avanzados. Los resultados de este estudio demostraron que sunitinib tenía un efecto en el intervalo QTc (definido como el cambio medio ajustado a placebo de >10 mseg con un límite superior del intervalo de confianza [IC] del 90% >15 mseg) a una concentración terapéutica (día 3) utilizando el método de corrección del primer día, y a una concentración superior a la terapéutica (día 9) utilizando ambos métodos de corrección inicial. Ningún paciente tuvo un intervalo de QTc >500 mseg. Aunque el día 3 se observó un efecto en el intervalo QTcF 24 horas después de la administración de la dosis (es decir, a la concentración plasmática esperada tras la administración de la dosis inicial recomendada de 50 mg) aplicando el método de corrección del primer día, la importancia clínica de este hallazgo no está clara.

Utilizando una serie completa de evaluaciones del ECG a tiempos mayores o iguales de exposición terapéutica, se observó que ninguno de los pacientes en el grupo por intención de tratar (ITT) o evaluable desarrolló prolongaciones del intervalo QTc consideradas como “graves” (es decir, de grado 3 o superior según los criterios comunes de terminología para acontecimientos adversos [CTCAE] versión 3.0).

A concentraciones plasmáticas terapéuticas, el cambio medio máximo del intervalo QTcF (corrección de Fridericia) con respecto al nivel basal fue de 9 mseg (IC del 90%: 15,1 mseg). A aproximadamente el doble de la concentración terapéutica, el cambio máximo del intervalo QTcF con respecto al nivel basal fue de 15,4 mseg (IC del 90%: 22,4 mseg). Tras administrar moxifloxacino como control positivo (400 mg), se observó un cambio medio máximo del intervalo QTcF de 5,6 mseg con respecto al nivel basal. Ningún individuo experimentó un incremento en el intervalo QTc mayor de grado 2 (CTCAE versión 3.0)

Seguridad a largo plazo en CCRM

La seguridad a largo plazo de sunitinib en pacientes con CCRM se analizó a través de 9 estudios clínicos completados y llevados a cabo en el tratamiento en primera línea de 5.739 pacientes resistentes a bevacizumab y a citoquinas, de los cuales 807 (14%) estuvieron en

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



tratamiento desde = 2 años hasta 6 años. En los 807 pacientes que recibieron tratamiento con sunitinib a largo plazo, la mayoría de los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento se produjeron inicialmente entre los primeros 6 meses y 1 año, y se mantuvieron estables o su frecuencia disminuyó con el tiempo, con la excepción del hipotiroidismo, que aumentó de manera gradual con el tiempo, apareciendo casos nuevos a lo largo del periodo de 6 años. El tratamiento prolongado con sunitinib no se relacionó con nuevos tipos de acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento.

Población pediátrica

El perfil de seguridad de sunitinib procede de un estudio Fase 1 de escalado de dosis, un estudio Fase 2 abierto, un estudio Fase 1/2 de un solo brazo y de publicaciones, tal y como se explica a continuación.

Se realizó un estudio Fase 1 de escalado de dosis con sunitinib oral en 35 pacientes, incluidos 30 pacientes pediátricos (de 3 a 17 años de edad) y 5 pacientes adultos jóvenes (de 18 a 21 años de edad) con tumores sólidos refractarios, la mayoría de los cuales tenían un diagnóstico primario de tumor cerebral. Todos los participantes del estudio experimentaron reacciones adversas; la mayor parte de éstas fueron graves (grado de toxicidad =3) e incluyeron cardiotoxicidad. Las reacciones adversas más frecuentes fueron toxicidad gastrointestinal, neutropenia, fatiga y aumento de la ALT.

El riesgo de reacciones adversas cardíacas pareció ser mayor en los pacientes pediátricos tratados previamente con radiación cardíaca o antraciclinas en comparación con aquellos pacientes pediátricos sin exposición previa. La dosis máxima tolerada (DMT) se estableció en estos pacientes pediátricos sin tratamiento previo con antraciclinas o radiación cardíaca. Se realizó un estudio Fase 2 abierto en 29 pacientes, incluidos 27 pacientes pediátricos (de 3 a 16 años de edad) y 2 pacientes adultos jóvenes (de 18 a 19 años de edad) con glioma de alto grado (GAG) recurrente/progresivo/refractario o ependimoma. No hubo reacciones adversas de grado 5 en ninguno de los grupos. Los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento más frecuentes (= 10%) fueron disminución del recuento de neutrófilos (6 [20,7%] pacientes) y hemorragia intracraneal (3 [10,3%] pacientes).

Se realizó un estudio Fase 1/2 de un solo brazo en 6 pacientes pediátricos (de 13 a 16 años de edad) con GIST avanzado no resecable. Las reacciones adversas más frecuentes fueron diarrea, náuseas, disminución del recuento de glóbulos blancos, neutropenia y cefalea, cada una de ellas en 3 pacientes (50,0%), principalmente con una gravedad de grado 1 o 2. Cuatro de cada 6 pacientes (66,7%) experimentaron acontecimientos adversos de grado 3 o 4 relacionados con el tratamiento (hipofosfatemia, neutropenia y trombocitopenia de grado 3 en 1 paciente y neutropenia de grado 4 en 1 paciente). No se notificaron reacciones adversas graves (RAG) ni reacciones adversas de grado 5 en este estudio. Tanto en el estudio clínico como en las publicaciones, el perfil de seguridad estuvo en consonancia con el perfil de seguridad conocido en adultos.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Interacciones:

Medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de sunitinib

Efecto de los inhibidores del CYP3A4

En voluntarios sanos, la administración concomitante de una única dosis de sunitinib con el potente inhibidor de CYP3A4, ketoconazol, ocasionó un aumento del 49% y del 51% en los valores de concentración máxima (C_{max}) y del área bajo la curva (AUC_{0-∞}) del combinado [sunitinib+metabolito principal], respectivamente.

La administración de sunitinib con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ritonavir, itraconazol, eritromicina, claritromicina, zumo de pomelo) puede aumentar las concentraciones de sunitinib.

Por tanto, se debe evitar la combinación con inhibidores del CYP3A4 o considerar la elección de una medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial para inhibir el CYP3A4.

Si esto no es posible, puede que sea necesario reducir la dosis de Sutent hasta un mínimo de 37,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 25 mg al día para pNET, basándose en la cuidadosa monitorización de la tolerabilidad.

Efecto de los inhibidores de la proteína de resistencia al cáncer de mama (PRCM)

Se dispone de datos clínicos limitados sobre la interacción entre sunitinib y los inhibidores de la PRCM y no se puede excluir la posibilidad de una interacción entre sunitinib y otros inhibidores de la PRCM.

Medicamentos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sunitinib

Efecto de los inductores del CYP3A4

En voluntarios sanos, la administración concomitante de una única dosis de sunitinib con el inductor del CYP3A4, rifampicina, ocasionó una disminución del 23% y del 46% en los valores de C_{max} y AUC_{0-∞}, del combinado [sunitinib + metabolito principal], respectivamente. La administración de sunitinib con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o plantas medicinales conteniendo Hierba de San Juan/*Hypericum perforatum*) puede reducir las concentraciones de sunitinib. Por tanto, se debe evitar la combinación con inductores del CYP3A4 o considerar la elección de una medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial inductor del CYP3A4. Si esto no es posible, puede que sea necesario aumentar la dosis de Sutent con incrementos de 12,5 mg (hasta 87,5 mg al día

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



en el caso de GIST y CCRM o de 62,5 mg al día para pNET), basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

El tratamiento con Sunitinib debe ser iniciado por un médico con experiencia en la administración de agentes anticancerosos.

Posología

En el caso de GIST y CCRM, la dosis recomendada de Sunitinib es de 50 mg por vía oral una vez al día, durante un periodo de 4 semanas consecutivas, seguido por un periodo de 2 semanas de descanso (régimen 4/2) para completar un ciclo de 6 semanas.

En el caso de pNET, la dosis recomendada de Sunitinib es de 37,5 mg por vía oral una vez al día, sin periodo de descanso programado.

Ajustes de dosis

Seguridad y tolerabilidad

En el caso de GIST y CCRM, se pueden aplicar modificaciones de la dosis con variaciones de 12,5 mg en base a la seguridad y la tolerabilidad individual. La dosis diaria no debe exceder de 75 mg ni estar por debajo de 25 mg.

En el caso de pNET, se pueden aplicar modificaciones de la dosis con variaciones de 12,5 mg en base a la seguridad y la tolerabilidad individual. La dosis máxima administrada en el estudio Fase 3 de pNET fue de 50 mg al día.

Puede ser necesario interrumpir la administración según la seguridad y la tolerabilidad individual.

Inhibidores/inductores del CYP3A4

La administración concomitante de sunitinib con inductores potentes del CYP3A4 como rifampicina, debe evitarse. Si esto no es posible, puede que sea necesario aumentar las dosis de sunitinib en tramos de 12,5 mg (hasta 87,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 62,5 mg al día para pNET) basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad.

La administración concomitante de sunitinib con inhibidores potentes del CYP3A4, como el ketoconazol, debe evitarse. Si esto no es posible, puede que sea necesario reducir las dosis

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



de sunitinib hasta un mínimo de 37,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 25 mg al día para pNET, basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad.

Se debe considerar la elección de un medicamento alternativo para administración concomitante que no tenga o con un potencial mínimo para inducir o inhibir el CYP3A4.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Sunitinib en pacientes por debajo de 18 años de edad.

Pacientes de edad avanzada

Aproximadamente un tercio de los pacientes en los estudios clínicos que recibieron sunitinib tenían 65 o más años de edad. No se observaron diferencias significativas ni en seguridad ni en eficacia entre los pacientes más jóvenes y los más mayores.

Insuficiencia hepática

No es necesario realizar un ajuste de dosis inicial cuando se administra sunitinib a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child- Pugh Clases A y B). Sunitinib no ha sido estudiado en sujetos con alteración hepática severa (Child-Pugh Clase C) y por lo tanto, no se puede recomendar su uso en pacientes con alteración hepática severa.

Insuficiencia renal

No es necesario realizar ajuste de la dosis inicial cuando se administra sunitinib a pacientes con insuficiencia renal (leve-grave) o con enfermedad renal terminal en hemodiálisis. Los ajustes de dosis posteriores se deben realizar en función de la seguridad y tolerabilidad individual.

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 nuevo producto
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201223381
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20201223381

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

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación

3.1.4.1 MAXIGESIC 500 + 150 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20190000
Radicado : 20201182947 / 20211129562
Fecha : 02/07/2021
Interesado : Galenicum Health Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 500 mg de Paracetamol (Acetaminofén) + 150 mg de Ibuprofeno

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Tratamiento sintomático ocasional del dolor leve a moderado

Contraindicaciones:

El uso de este medicamento está contraindicado:

- en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la NYHA).
- en pacientes con reacción de hipersensibilidad conocida a paracetamol, ibuprofeno, otros AINEs o a cualquiera de los excipientes.
- en pacientes con alcoholismo activo en forma de ingestión excesiva crónica de alcohol, ya que puede predisponerle a hepatotoxicidad (debido al componente del paracetamol).
- en pacientes que han experimentado asma, urticaria o reacciones de tipo alérgica después de tomar ácido acetilsalicílico u otros AINEs.
- en pacientes con antecedentes de sangrado o perforación gastrointestinal asociados a un tratamiento anterior con AINEs.
- en pacientes con úlcera o hemorragia péptica activa o recurrente previa (dos o más episodios diferenciados de ulceración o sangrado comprobados).
- en pacientes con insuficiencia hepática grave o insuficiencia renal grave
- en pacientes con hemorragia cerebrovascular u otra hemorragia activa.
- en pacientes con trastornos de la formación de la sangre.
- durante el tercer trimestre de embarazo
- en pacientes menores de 18 años

Precauciones y Advertencias

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Advertencias y precauciones especiales de empleo

Es posible reducir al mínimo las reacciones adversas utilizando la dosis eficaz más baja durante un periodo de tratamiento más corto posible que permita controlar los síntomas. Este medicamento es para uso durante un breve periodo y no se recomienda su uso durante más de 3 días.

Episodios trombóticos cardiovasculares

Los datos obtenidos en estudios clínicos indican que el uso de ibuprofeno, en particular a dosis altas (2400 mg al día) puede asociarse a un pequeño aumento del riesgo de episodios trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus). En general, los estudios epidemiológicos no sugieren que el ibuprofeno en dosis bajas (p. ej., ≤ 1200 mg/día) se asocie a un mayor riesgo de episodios trombóticos arteriales.

Los pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva (clase II-III de la NYHA), cardiopatía isquémica diagnosticada, arteriopatía periférica o enfermedad cerebrovascular solo deben recibir tratamiento con ibuprofeno después de una valoración minuciosa y deberán evitarse las dosis altas (2400 mg/día).

También deberá realizarse una valoración minuciosa antes de iniciar tratamiento prolongado en pacientes con factores de riesgo de episodios cardiovasculares (p. ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo), en especial si se precisan dosis altas de ibuprofeno (2400 mg/día).

Para evitar el riesgo de sobredosis,

- comprobar que otros medicamentos no contengan paracetamol,
- respetar las dosis máximas recomendadas.

Insuficiencia hepática

El uso de paracetamol en dosis superiores a las recomendadas puede provocar hepatotoxicidad e incluso insuficiencia hepática y la muerte. Asimismo, en los pacientes con alteración de la función hepática o antecedentes de enfermedad hepática, o que reciben tratamiento con ibuprofeno o paracetamol durante periodos prolongados deberá controlarse la función hepática a intervalos periódicos, puesto que se ha descrito que el ibuprofeno tiene un efecto leve y transitorio en las enzimas hepáticas. Se recomienda la reducción de la dosis en pacientes con signos de empeoramiento de la función hepática. El tratamiento debe interrumpirse en aquellos pacientes que desarrollan insuficiencia hepática.

Se han descrito reacciones hepáticas graves, incluidos ictericia y casos de hepatitis mortal, si bien de manera aislada, con ibuprofeno y con otros AINEs. Si las pruebas hepáticas anómalas persisten o empeoran, o si se desarrollan signos y síntomas clínicos que se correspondan con enfermedad hepática, o en caso de manifestaciones sistémicas (p. ej., eosinofilia, erupción, etc.) deberá suspenderse el uso de ibuprofeno. Con ambos fármacos se han notificado casos de hepatotoxicidad e incluso insuficiencia hepática, en especial con paracetamol.

Los pacientes que consumen de forma habitual alcohol en cantidades superiores a las recomendadas no deben tomar este medicamento.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Insuficiencia renal

No se precisa ajuste de la dosis de paracetamol en pacientes con enfermedad renal crónica. Existe un riesgo mínimo de toxicidad inducida por paracetamol en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave. No obstante, debido al componente de ibuprofeno de este medicamento, deberá extremarse la precaución cuando se inicie tratamiento con ibuprofeno en pacientes con deshidratación. Los dos metabolitos principales del ibuprofeno se excretan principalmente en la orina y la alteración de la función renal puede provocar su acumulación. No se conoce la trascendencia de este hallazgo. Se ha descrito que el uso de AINEs puede causar nefrotoxicidad en varias formas, incluidas nefritis intersticial, síndrome nefrítico e insuficiencia renal. La insuficiencia renal derivada del uso de ibuprofeno suele ser reversible. En pacientes con insuficiencia renal, cardíaca o hepática, aquellos que toman diuréticos e inhibidores de la ECA y en pacientes de edad avanzada se precisa extremar la precaución, ya que el uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos puede deteriorar la función renal. La dosis debería mantenerse lo más baja posible y debería realizarse un control de la función renal en estos pacientes. El tratamiento debe interrumpirse en aquellos pacientes que desarrollan insuficiencia renal grave.

Uso combinado de inhibidores de la ECA o antagonistas de los receptores de la angiotensina, antiinflamatorios y diuréticos tiazídicos.

El uso de un fármaco inhibidor de la ECA (inhibidor de la ECA o antagonista de los receptores de la angiotensina), un antiinflamatorio (AINE o inhibidor de COX-2) y un diurético tiazídico de forma simultánea aumenta el riesgo de insuficiencia renal. Incluye el uso en medicamentos de combinación fija que contengan más de una clase de fármaco. El uso combinado de estos medicamentos debería acompañarse de un mayor control de la creatinina sérica, en especial en el momento de inicio de la administración de la combinación. La combinación de fármacos de estas tres clases debería utilizarse con precaución, en especial en pacientes de edad avanzada o en los que ya presenten insuficiencia renal.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario un ajuste de la dosis indicada en la ficha técnica en los pacientes de edad avanzada que precisen tratamiento con paracetamol. Aquellos que precisen tratamiento durante más de 10 días deberán consultar al médico para el control de la afección; no obstante, no se precisa reducción de la dosis recomendada. No obstante, deberá extremarse la precaución en relación con el uso de ibuprofeno, ya que no deberían tomarlo adultos mayores de 65 años sin que se tengan en cuenta las enfermedades y los medicamentos concomitantes debido al mayor riesgo de efectos adversos, en especial insuficiencia cardíaca, ulceración digestiva e insuficiencia renal.

Efectos hematológicos

Se han descrito casos aislados de discrasias sanguíneas. Los pacientes con tratamiento prolongado con ibuprofeno deberán someterse a control hematológico periódico.

Defectos de la coagulación

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Al igual que otros AINEs, el ibuprofeno puede inhibir la agregación plaquetaria. Se ha demostrado que el ibuprofeno prolonga el tiempo de sangrado (dentro del intervalo normal) en sujetos normales. Puesto que este efecto de prolongación del sangrado puede verse exagerado en pacientes con defectos hemostáticos subyacentes, los medicamentos con ibuprofeno deberán utilizarse con precaución en personas con defectos de la coagulación intrínsecos y aquellos en tratamiento con anticoagulantes.

Eventos gastrointestinales

Hemorragia, ulceración y perforación digestivas: con todos los AINEs se han descrito casos de hemorragia, ulceración o perforación digestivas, que pueden ser mortales, en cualquier momento del tratamiento, con o sin síntomas de aviso o antecedentes de episodios digestivos graves.

El riesgo de sangrado, úlcera o perforación digestiva aumenta con el incremento de la dosis de los AINEs en los pacientes con antecedentes de úlcera, en particular si se trata de úlceras complicadas con hemorragia o perforación (ver sección 4.3), y en las personas de edad avanzada. Estos pacientes deben iniciar el tratamiento con la dosis más baja disponible.

Para estos pacientes se debe pensar en la posibilidad de administrar un tratamiento combinado con protectores gástricos (p. ej., misoprostol o inhibidores de la bomba de protones) y también para los pacientes que necesitan tomar de forma concomitante dosis bajas de ácido acetilsalicílico u otros fármacos que probablemente aumenten el riesgo digestivo (ver más adelante y sección 4.5). En pacientes con antecedentes de toxicidad GI, sobre todo si son de edad avanzada, se deberá notificar cualquier síntoma abdominal inusual (en especial, el sangrado digestivo), principalmente en las primeras fases del tratamiento.

Debe aconsejarse precaución en los pacientes que reciban medicamentos concomitantes que puedan aumentar el riesgo de ulceración o hemorragia, como corticosteroides orales, anticoagulantes como la warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o antiagregantes plaquetarios como el ácido acetilsalicílico.

Debido a que contiene ibuprofeno debe administrarse con cuidado en pacientes con antecedentes de enfermedad digestiva (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), así como en pacientes con porfiria y varicela.

Este medicamento deberá suspenderse en caso de signos de sangrado o úlceras digestivos.

Deberá evitarse el uso de este medicamento con AINEs de forma concomitante, incluidos inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Pacientes de edad avanzada: los pacientes de edad avanzada presentan una mayor frecuencia de reacciones adversas a los AINEs, especialmente sangrado y perforación digestivos, que pueden llegar a ser mortales.

Hipertensión:

Los AINEs pueden desencadenar hipertensión o empeorar la hipertensión existente y los pacientes que tomen medicamentos antihipertensores con los AINEs pueden presentar una alteración en la respuesta antihipertensora. Se recomienda precaución a la hora de prescribir AINEs a pacientes con hipertensión. La presión arterial deberá controlarse estrechamente durante el inicio del tratamiento con AINE y a intervalos periódicos a partir de entonces.

Insuficiencia cardiaca

Se han observado retención de líquidos y edema en algunos pacientes tratados con AINEs, por lo que se recomienda extremar la precaución en pacientes con retención de líquidos o insuficiencia cardiaca.

Reacciones cutáneas graves

En raras ocasiones se han notificado reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, como dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, en asociación con el uso de AINE (ver sección 4.8). Es posible que los pacientes tengan un mayor riesgo de sufrir estas reacciones al comienzo del tratamiento: la aparición de dicha reacción adversa ocurre en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Se ha notificado pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) asociada a productos que contienen ibuprofeno. La administración de ibuprofeno se debe suspender ante los primeros signos o síntomas de reacciones cutáneas graves, como erupción cutánea, lesiones mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Asma preexistente

No deben administrarse medicamentos con ibuprofeno a pacientes con asma sensible al ácido acetilsalicílico y deberán utilizarse con precaución en pacientes con asma preexistente.

Efectos oftalmológicos

Se han observado efectos oftalmológicos adversos con los AINEs; por tanto, los pacientes que desarrollen alteraciones visuales durante el tratamiento con medicamentos que contengan ibuprofeno deberán someterse a exploración oftalmológica.

Meningitis aséptica

Se ha descrito, solo en casos aislados, meningitis aséptica en medicamentos con ibuprofeno, generalmente, aunque no siempre, en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) u otros trastornos del tejido conjuntivo.

Posibles interferencias con pruebas analíticas

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Con los sistemas analíticos actuales, el paracetamol no provoca interferencias con los ensayos de laboratorio. No obstante, hay determinados métodos con los que existe la posibilidad de interferencia, tal como se indica a continuación:

Análisis de orina:

El paracetamol en dosis terapéuticas puede interferir en la determinación de ácido 5-hidroxiindolacético (5HIAA) y provocar resultados falsos positivos. Las determinaciones falsas pueden eliminarse si se evita la ingestión de paracetamol varias horas antes y durante la obtención de la muestra de orina.

Enmascaramiento de signos de infección

Los AINEs pueden enmascarar síntomas de infección y fiebre.

Durante el uso prolongado de analgésicos se puede presentar cefalea, que no debe tratarse aumentando las dosis del medicamento.

Precauciones especiales

Para evitar la exacerbación de la enfermedad o la insuficiencia suprarrenal, los pacientes que han recibido durante mucho tiempo tratamiento con corticosteroides deberán realizar una reducción progresiva del tratamiento en lugar de suspenderlo de forma brusca cuando se añadan medicamentos con ibuprofeno al programa de tratamiento.

Existen algunos datos que señalan que los fármacos que inhiben la ciclooxigenasa o la síntesis de prostaglandinas pueden disminuir la fertilidad femenina por sus efectos en la ovulación. Este efecto es reversible si se deja de administrar el medicamento.

Un tableta recubierta con película contiene 3,81 mg de lactosa, lo que da lugar a 22,86 mg de lactosa con la dosis diaria recomendada máxima. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Reacciones adversas

En los ensayos clínicos con este medicamento (denominados Maxigesic) no se han indicado otros efectos adversos distintos de los del paracetamol solo o del ibuprofeno solo.

Las reacciones adversas han sido ordenadas según sus frecuencias utilizando la siguiente clasificación:

1. Muy frecuentes ($\geq 1/10$);
2. Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$);
3. Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
4. Raras ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$)
5. Muy raras ($< 1/10\,000$)
6. No conocida (no se puede calcular a partir de los datos disponibles)

Infecciones e infestaciones

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Agudización de inflamaciones relacionadas con una infección

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Disminución en la hemoglobina y el hematocrito.

Se han notificado trastornos hematopoyéticos (agranulocitosis, anemia, anemia aplásica, anemia hemolítica, leucopenia, neutropenia, pancitopenia y trombocitopenia con o sin purpura) tras el uso de ibuprofeno, pero no necesariamente estuvieron relacionados con el fármaco.

Trastornos del sistema inmunológico

Se han descrito reacciones de hipersensibilidad como erupción cutánea y sensibilidad cruzada con simpaticomiméticos. Se han notificado otras reacciones alérgicas, pero no se ha establecido una relación causal: enfermedad sérica, síndrome de lupus eritematoso, vasculitis de Henoch-Schonlein, angioedema.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Entre los efectos adversos metabólicos se incluye la hipopotasemia.

Se han descrito efectos adversos metabólicos, incluida acidosis metabólica, después de una sobredosis masiva con paracetamol.

Ginecomastia, reacción hipoglucémica

Trastornos del sistema nervioso

Mareos, cefalea, nerviosismo, depresión, insomnio, confusión, inestabilidad emocional, somnolencia, meningitis aséptica con fiebre, coma, parestesia, alucinaciones, anomalías del sueño. Otras muy raras como estimulación paradójica, neuritis Óptica, alteración psicomotriz, efectos extrapiramidales, temblor y convulsiones.

Trastornos oculares

Se ha producido ambliopía (visión borrosa y/o disminuida, escotoma y/o alteraciones en la visión del color) pero suele revertir después del cese del tratamiento. Cualquier paciente con molestias oculares deberá someterse a una exploración oftalmológica en la que se incluyan campos de visión central.

Trastornos del oído y del laberinto

Vértigo, acufenos (en el caso de medicamentos con ibuprofeno)

Trastornos cardíacos

Edema, retención de líquidos.

Se han descrito palpitaciones, taquicardia, arritmia y otras arritmias cardíacas. Se ha descrito la aparición de hipertensión e insuficiencia cardíaca en Asociación con el tratamiento con AINE.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Acta No. 23 de 2021 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Mayor espesor de las secreciones de las vías respiratorias.

Reactividad respiratoria, que incluye asma, exacerbación del asma, broncoespasmo y disnea.

Trastornos gastrointestinales

Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náuseas, molestias estomacales y vómitos, flatulencia, estreñimiento, ligera pérdida de sangre de origen digestivo, que puede provocar anemia en casos excepcionales.

Úlcera péptica/digestiva, perforación o hemorragia, digestiva, con síntomas de melena, hematemesis en ocasiones mortal, en especial en pacientes de edad avanzada. Se han descrito estomatitis ulcerosa y exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn tras la administración.

Con menor frecuencia se han observado gastritis y pancreatitis, esofagitis, formación de estenosis intestinales de tipo diafragma.

Trastornos hepatobiliares

Daño hepático, en especial durante el tratamiento prolongado, insuficiencia hepática. Función hepática anómala, hepatitis e ictericia. En caso de sobredosis, el paracetamol puede provocar insuficiencia hepática aguda, insuficiencia hepática, necrosis y Daño hepáticos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Erupción cutánea (incluida de tipo maculopapulosa), prurito, alopecia. Hiperhidrosis, purpura y fotosensibilidad. Dermatitis exfoliante.

Reacciones bullosas, incluidos eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Se han descrito casos muy raros de reacciones cutáneas graves. En casos excepcionales, pueden presentarse infecciones cutáneas graves y complicaciones de partes blandas durante una infección por varicela.

Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS), pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA).

Trastornos renales y urinarios

Retención urinaria, daño en el tejido renal (necrosis papilar), en especial con el tratamiento prolongado.

Nefrotoxicidad en diferentes formas, incluidos nefritis intersticial, síndrome nefrótico e insuficiencia renal aguda y crónica. Posible aumento en el riesgo de carcinoma de células renales.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Fatiga y malestar.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Exploraciones complementarias

Aumento de alanina aminotransferasa, aumento de gamma glutamiltransferasa y pruebas de la función hepática anómalas con paracetamol.

Aumento de creatinina y de urea en sangre, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de fosfatasa alcalina en sangre, aumento de creatina fosfocinasa en sangre, disminución de hemoglobina y aumento del recuento plaquetario, aumento de las concentraciones sanguíneas de ácido úrico

Los datos obtenidos en estudios clínicos indican que el uso de ibuprofeno, en particular a dosis altas (2400 mg al día) se asocia a un pequeño aumento del riesgo de episodios trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano.

Interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Este medicamento no deberá tomarse con otros medicamentos que contengan paracetamol, ibuprofeno, ácido acetilsalicílico, salicilatos ni con ningún otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE) salvo que así lo indique un médico.

Efectos sobre las pruebas analíticas

El paracetamol puede interferir en pruebas analíticas de determinación de ácido úrico sérico mediante ácido fosfotúngstico y pruebas de glucemia con glucosa-oxidasa-peroxidasa.

Se han detectado las siguientes interacciones de paracetamol con otros medicamentos:

- Fármacos anticoagulantes (warfarina); puede precisarse una reducción de la dosis si se toman paracetamol y anticoagulantes durante un periodo prolongado.
- La absorción de paracetamol se incrementa con sustancias que aumentan el vaciado gástrico, como metoclopramida.
- La absorción de paracetamol disminuye con sustancias que reducen el vaciado gástrico, como propantelina, antidepresivos con propiedades anticolinérgicas y analgésicos narcóticos.
- El paracetamol puede incrementar las concentraciones plasmáticas de cloranfenicol.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- El riesgo de toxicidad inducida por el paracetamol puede ser mayor en pacientes que reciben otros fármacos potencialmente hepatotóxicos o fármacos que inducen las enzimas microsomales hepáticas como el alcohol y los anticonvulsivos.
- La excreción de paracetamol puede verse afectada y las concentraciones plasmáticas alteradas cuando se administra con probenecid.
- La colestiramina reduce la absorción de paracetamol si se administra en la hora posterior a la administración de paracetamol.
- Se ha descrito hepatotoxicidad intensa con dosis terapéuticas o sobredosis moderadas de paracetamol en pacientes tratados con isoniazida sola o con otros fármacos para la tuberculosis
- Se ha producido hepatotoxicidad intensa después del uso de paracetamol en un paciente tratado con zidovudina y cotrimoxazol.

Se han detectado las siguientes interacciones del ibuprofeno con otros medicamentos:

- Antiagregantes plaquetarios e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): aumento del riesgo de sangrado digestivo
- Anticoagulantes, incluida warfarina: el ibuprofeno interfiere con la estabilidad del INR y puede aumentar el riesgo de hemorragias intensas y, en ocasiones, hemorragia mortal, en especial en el tubo digestivo. El ibuprofeno solo debería utilizarse en pacientes en tratamiento con warfarina si es absolutamente necesario y deberá realizarse un seguimiento estricto.
- El ibuprofeno puede reducir la eliminación renal y aumentar la concentración plasmática de litio.
- El ibuprofeno puede reducir el efecto antihipertensor de los inhibidores de la ECA, los betabloqueantes y los diuréticos y puede provocar nutrieis e hiperpotasemia en pacientes con estos tratamientos.
- El ibuprofeno reduce la eliminación de metotrexato.
- El ibuprofeno puede incrementar los niveles plasmáticos de glucósidos cardíacos.
- El ibuprofeno puede incrementar el riesgo de hemorragia digestiva, en especial si se toma con corticosteroides.
- El ibuprofeno puede prolongar el tiempo de sangrado en pacientes tratados con zidovudina.
- El ibuprofeno también puede interaccionar con probenecid, antidiabéticos y fenitoína.
- El ibuprofeno también puede interaccionar con tacrolimus, ciclosporina, sulfonilureas, antibióticos quinolónicos e inhibidores de CYP2C9 (voriconazol, fluconazol).

Ácido acetilsalicílico

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En general, no se recomienda la administración concomitante de ibuprofeno y ácido acetilsalicílico debido a un posible aumento de los efectos adversos.

Los datos experimentales sugieren que el ibuprofeno puede inhibir de forma competitiva el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma concomitante. Aunque hay ciertas dudas respecto a la extrapolación de estos datos a la situación clínica, no puede excluirse la posibilidad de que el uso habitual a largo plazo de ibuprofeno pueda reducir el efecto cardioprotector de dosis bajas de ácido acetilsalicílico. No se considera probable la aparición de efectos clínicamente relevantes al usar ibuprofeno de manera ocasional.

Este medicamento puede interferir con algunos medicamentos. Por ejemplo:

- warfarina, un medicamento utilizado para prevenir los coágulos de sangre
- medicamentos para tratar la epilepsia o convulsiones
- cloranfenicol, un antibiótico utilizado para tratar las infecciones de oído y oculares
- probenecid, un medicamento utilizado para el tratamiento de la gota
- zidovudina, un medicamento utilizado para tratar el VIH (el virus causante del sida)
- medicamentos utilizados para tratar la tuberculosis, como isoniazida
- ácido acetilsalicílico, salicilatos u otros AINES
- medicamentos para tratar la presión arterial elevada u otras afecciones cardíacas
- diuréticos
- litio, un medicamento utilizado para el tratamiento de algunos tipos de depresión
- metotrexato, un medicamento utilizado para el tratamiento de la artritis y algunos tipos de cáncer
- corticosteroides, como prednisona, cortisona.

Los medicamentos anteriores pueden verse afectados por este producto o pueden afectar al funcionamiento de este medicamento.

Poblaciones Especiales

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay experiencia de uso de este medicamento en humanos durante el embarazo.

Ibuprofeno

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar de forma negativa a la gestación y al desarrollo del embrión y el feto. Existen datos de estudios epidemiológicos que sugieren un aumento del riesgo de aborto y de malformación cardíaca y gastrosquisis después de utilizar inhibidores de la síntesis de prostaglandinas al principio del embarazo. Se observó un aumento del riesgo absoluto de malformaciones cardiovasculares desde menos del 1 % hasta aproximadamente el 1,5 %. Se piensa que el riesgo aumenta en función de la dosis empleada y la duración del tratamiento. En animales, se ha demostrado

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



que la administración de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas aumenta la pérdida pre y postimplantación, así como la mortalidad embriofetal. Asimismo, se ha notificado un aumento de la incidencia de distintas malformaciones, incluida la cardiovascular, en animales tratados con un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el periodo de organogenia. No se deberá administrar ibuprofeno durante el primer y segundo trimestres del embarazo, a menos que sea absolutamente necesario. Si el ibuprofeno lo utilizan mujeres que están intentando concebir o durante el primer o segundo trimestres del embarazo, la dosis y la duración del tratamiento deberán ser lo más bajas posible.

Durante el tercer trimestre del embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a:

- toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del ductus arteriosus e hipertensión pulmonar);
- disfunción renal, que puede evolucionar a insuficiencia renal con oligohidramnios; y a la madre y al recién nacido al final del embarazo a:
- posible prolongación del tiempo de sangrado y a un efecto antiagregante, que puede producirse incluso a dosis muy bajas
- inhibición de contracciones uterinas, que daría lugar a un retraso o prolongación del parto

En consecuencia, este medicamento está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo.

Paracetamol

Una gran cantidad de datos de mujeres embarazadas tratadas con paracetamol indican la ausencia de toxicidad fetal/neonatal o malformaciones congénitas. Los estudios epidemiológicos sobre el desarrollo neurológico de niños expuestos a paracetamol en el útero muestran resultados no concluyentes. Si es clínicamente necesario, paracetamol puede utilizarse durante el embarazo en caso de indicación clínica. No obstante, deberá utilizarse la dosis eficaz más baja durante el menor tiempo posible y con la menor frecuencia posible.

Lactancia

Paracetamol se excreta en la leche materna pero no en una cantidad clínicamente significativa y los datos publicados disponibles no contraindican la lactancia.

Ibuprofeno y sus metabolitos pueden pasar en pequeñas cantidades a la leche materna. No se conocen efectos nocivos para los lactantes.

Teniendo en cuenta los datos objetivos anteriores no es necesario interrumpir la lactancia para el tratamiento breve con la dosis recomendada de este medicamento.

Fertilidad

El uso de este medicamento puede alterar la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que traten de concebir. En mujeres con dificultad para concebir o que se estén sometiendo a estudios de infertilidad, deberá considerarse la retirada del medicamento.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario

Posología y forma de administración

Posología

Para administración oral y uso durante un breve periodo (durante no más de 3 días). Es posible reducir al mínimo las reacciones adversas utilizando la dosis eficaz más baja durante un periodo de tratamiento más corto posible que permita controlar los síntomas

El paciente debe consultar al médico si los síntomas persisten o empeoran o si el medicamento fuera necesario durante más de 3 días. Este medicamento es para uso durante un breve periodo y no se recomienda su uso durante más de 3 días.

Adultos

La dosis habitual es de una tableta (500 mg de paracetamol y 150 mg de ibuprofeno) o dos tabletas (1000 mg de paracetamol y 300 mg de ibuprofeno) cada seis horas, según sea necesario, hasta un máximo de seis tabletas en 24 horas. La dosis diaria máxima recomendada es de 3000 mg de paracetamol y 900 mg de ibuprofeno.

Pacientes de edad avanzada

No se precisan modificaciones especiales de la dosis.

Los pacientes de edad avanzada están expuestos a un mayor riesgo de consecuencias graves de las reacciones adversas. Si se considera necesario administrar un AINE, se debe utilizar la dosis eficaz más baja durante el tiempo más corto posible. Durante el tratamiento con AINE, se debe realizar un seguimiento periódico del paciente para detectar la presencia de sangrado digestivo.

Pacientes con insuficiencia renal/hepática

No se precisan ajustes especiales de la dosis.

Población pediátrica

Este medicamento está contraindicado en niños y adolescentes menores de 18 años.

Forma de administración

Se recomienda tomar este medicamento con un vaso lleno de agua.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021004724 emitido mediante Acta 24 de 2020 SEM numeral 3.1.4.4. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Evaluación farmacológica de la nueva asociación con fines de Registro Sanitario
- Información para prescribir versión allegada mediante radicado No. 20211129562

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido en el Acta No. 24 de (2020), numeral 3.1.4.4., recomienda negar la solicitud, dado que la información del interesado no controvierte lo planteado, por lo que no recomienda la presentación allegada, en vista de que sobrepasa la concentración máxima recomendada para acetaminofén en asociación.

3.1.4.2 RYALTRIS® OLOPATADINA 600 MCG - FUROATO DE MOMETASONA 25 MCG

Expediente : 20188756
Radicado : 20201168431 / 20211130688
Fecha : 06/07/2021
Interesado : Glenmark Pharmaceuticals Colombia S.A.S.

Composición:

Cada aplicación de suspensión contiene 600 mcg de Olopatadina + 25 mcg de Furoato de Mometasona

Forma farmacéutica: Suspensión para pulverización nasal.

Indicaciones

-Indicaciones: Para el tratamiento sintomático de rinitis alérgica estacional o perenne y los síntomas oculares asociados en adultos y niños de 6 años y mayores.

Contraindicaciones

Contraindicado en pacientes que son hipersensibles a la Olopatadina, Mometasona Furoato o cualquier componente de la fórmula, o que presentan infecciones fúngicas, bacterianas o tuberculosas no tratadas en las vías respiratorias.

Precauciones y Advertencias

Generales

Durante el cambio de corticoesteroides sistémicos a RYALTRIS®, algunos pacientes pueden experimentar síntomas de abstinencia de corticoesteroides sistémicamente activos a pesar del alivio de los síntomas nasales (ej.: dolor articular y/o muscular, lasitud y depresión, inicialmente), y necesitarán estímulo para continuar la terapia con RYALTRIS®. Tal cambio también puede desenmascarar condiciones alérgicas preexistentes, como

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



conjuntivitis alérgica y eccema, previamente suprimidas por la terapia de corticosteroides sistémicos.

Conducción y operación de maquinaria

Se debe tener la debida precaución al conducir u operar un vehículo o maquinaria potencialmente peligrosos.

Oído/Nariz/Garganta

En ensayos clínicos de 2 a 52 semanas de duración, se observó epistaxis con mayor frecuencia en los pacientes tratados con RYALTRIS® que en los que recibieron placebo.

RYALTRIS no debe utilizarse en caso de una infección localizada no tratada que afecte a la mucosa nasal.

Debido al efecto inhibitorio de los corticoides en la curación de heridas, los pacientes que hayan tenido una cirugía nasal reciente o un traumatismo no deben usar un corticoesteroide nasal hasta que se termine la curación.

Se han notificado casos de ulceración nasal y perforación del tabique nasal en pacientes tras la aplicación intranasal de antihistamínicos. Se han notificado muy pocos casos de perforación del tabique nasal tras el uso de corticoesteroides en Suspensión por vía intranasal.

Como con cualquier tratamiento a largo plazo, los pacientes que usen RYALTRIS® durante varios meses o más deben ser examinados periódicamente para detectar posibles cambios en la mucosa nasal. Si se desarrolla una infección micótica localizada de la nariz o la faringe, puede ser necesario interrumpir el tratamiento con RYALTRIS® o el tratamiento apropiado. La irritación nasofaríngea persistente puede ser un indicador para suspender el uso de RYALTRIS.

Sistema endocrino y metabolismo

Los pacientes que cambian de la administración a largo plazo de corticoesteroides sistémicamente activos al RYALTRIS® requieren una atención cuidadosa. El retiro de corticoesteroides sistémicos en tales pacientes puede resultar en una insuficiencia suprarrenal durante varios meses hasta la recuperación de la función del eje hipotálamico-pituitaria-suprarrenal (HHA). Si estos pacientes presentan signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal, se debe reanudar la administración de corticoesteroides sistémicos e instruir otros modos de tratamiento y medidas apropiadas.

Sistema inmunológico

A los pacientes que reciben corticoesteroides y que están potencialmente inmunodeprimidos se les debe advertir del riesgo de exposición a ciertas infecciones (ej.: varicela, sarampión) y de la importancia de buscar ayuda médica si ocurre dicha exposición.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Sistema oftalmológico

Tras el uso de corticoesteroides intranasales en Suspensión, se han reportado muy pocos casos de aumento de la presión intraocular.

Se puede informar de trastornos visuales con el uso de corticoesteroides sistémicos y tópicos (incluyendo los intranasales, inhalados e intraoculares). Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otros trastornos visuales, debe considerarse su remisión a un oftalmólogo para evaluar las posibles causas de los trastornos visuales; esto puede incluir cataratas, glaucoma o enfermedades raras como la coriorretinopatía serosa central, que se han reportado después del uso de corticoesteroides sistémicos y tópicos.

Salud sexual

Fertilidad: No se han realizado estudios para evaluar el efecto de la administración intranasal de RYALTRIS® o de las respectivas monoterapias de clorhidrato de olopatadina y furoato de mometasona en la fertilidad humana.

La Olopatadina administrada a ratas macho y hembra en dosis orales de aproximadamente 810 veces la dosis humana diaria máxima recomendada por vía intranasal (MRHDID, por sus siglas en inglés) (sobre una base de mg/m² suponiendo un peso corporal humano de 60 kg) resultó en una disminución del índice de fertilidad y una reducción de la tasa de implantación. No se observaron efectos en la fertilidad en dosis de aproximadamente 100 veces la MRHDID sobre una base de mg/m².

El Furoato de Mometasona que se administró por vía subcutánea a ratas en dosis de aproximadamente 5 y 1 veces la MRHDID sobre la base del peso corporal y mg/m², respectivamente, no provocó un deterioro de la fertilidad.

Reacciones adversas

Resumen de reacciones adversas

Las reacciones adversas más comunes observadas en los ensayos clínicos con RYALTRIS® fueron disgeusia, dolor de cabeza, epistaxis y molestias nasales. No se observaron nuevos hallazgos clínicamente significativos en comparación con solo clorhidrato de olopatadina o solo furoato de mometasona. El perfil de seguridad de RYALTRIS® es usual al que se observa con medicamentos intranasales de las mismas clases.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se han reportado durante los estudios clínicos y los datos posteriores a la comercialización, y se clasifican de acuerdo con la siguiente convención: muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco comunes ($\geq 1/1.000$ a



<1/100), raras ($\geq 1/10.000$ a <1/1000), muy raras (<1/10.000) o desconocidas (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles).

Frecuencia	Común	Poco común	Raro	No se sabe
Clase de órgano de sistema				
Infección e infestaciones			Vaginosis bacteriana	
Trastornos psiquiátricos			Ansiedad Depresión Insomnio	
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia (sabor desagradable)	Mareos Dolores de cabeza Sonnolencia	Letargo Migraña	
Trastornos de la vista			Visión borrosa Resequedad ocular Malestar en los ojos	Cataratas* Glaucoma* Aumento de la presión intraocular*
Trastorno del oído y del laberinto			Dolor de oído	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis Malestar nasal	Resequedad nasal	Inflamación nasal Trastorno de la mucosa nasal Dolor orofaríngeo Estornudos Irritación de garganta	
Trastornos gastrointestinales		Boca seca Dolor abdominal Náuseas	Estreñimiento Lengua adolorida	
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración		Fatiga		
Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento			Laceración	

Reportado con el uso de corticosteroides.

Pueden producirse los efectos sistémicos de algunos corticoesteroides nasales, en particular cuando se administran en dosis altas durante períodos prolongados.

Se ha informado de retrasos en el crecimiento en niños que reciben corticoides nasales. El retraso en el crecimiento también puede ser posible en adolescentes.

Población pediátrica

En la población pediátrica (niños de 6 a 11 años), con dosis iguales a la mitad de las de la población adulta, la incidencia de los acontecimientos adversos registrados en un estudio clínico sobre rinitis alérgica estacional, los casos de disgeusia (1,3%), cefalea (1,3%), epistaxis (0,9%) y molestias nasales (0,9%) fueron comparables a los del placebo.

Reporte de sospechas de reacciones adversas

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento, pues permite realizar un seguimiento continuo del balance beneficio/riesgo de éste. Se les pide a los profesionales de la medicina que informen de cualquier sospecha de reacción adversa a través del sistema nacional de reportes.

Interacciones

Resumen

No se han realizado estudios formales de interacción de medicamentos con RYALTRIS®. Se espera que las interacciones entre medicamentos de la combinación de olopatadina y furoato de mometasona reflejen las de los componentes individuales.

Olopatadina: Los estudios in vitro han demostrado que la olopatadina no inhibe las reacciones metabólicas en las que intervienen las isoenzimas del citocromo P-450 (1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4). La olopatadina está moderadamente unida a las proteínas plasmáticas (aproximadamente en un 55%). Estos resultados indican que es improbable que la olopatadina dé lugar a interacciones con otros medicamentos administrados concomitantemente.

Furoato de Mometasona: Los estudios demostraron que el furoato de mometasona se metaboliza principal y mayormente en el hígado de todas las especies investigadas y se somete a un metabolismo extenso a múltiples metabolitos sin que se detecten metabolitos importantes en el plasma. El furoato de mometasona es metabolizado por el CYP3A4.

Se espera que el tratamiento concomitante con inhibidores de la CYP3A aumente el riesgo de efectos secundarios sistémicos de los corticosteroides. La combinación debe evitarse a menos que el beneficio supere el riesgo mayor de efectos secundarios sistémicos de los corticosteroides, en cuyo caso se debe vigilar a los pacientes para detectar los efectos secundarios sistémicos de los corticosteroides.

Debe evitarse el uso simultáneo de RYALTRIS® con alcohol u otros depresores del sistema nervioso central, ya que pueden producirse reducciones adicionales del estado de alerta y un deterioro adicional del rendimiento del sistema nervioso central.

Interacciones entre medicamentos

Los medicamentos enumerados en este cuadro se basan en informes o estudios de casos de interacción con otros medicamentos, o en posibles interacciones debido a la magnitud y gravedad previstas de la interacción (es decir, las que se identificaron como contraindicadas).

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Cuadro 5 - Interacciones entre medicamentos establecidas o potenciales

Nombre propio/común	Fuente de prueba	Efecto	Comentario clínico
Inhibidores de CYP3A (ej.: ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, ritonavir, productos que contienen cobicistat)	Estudio de caso	Tras la administración oral de ketoconazol, un fuerte inhibidor del CYP3A4, la concentración plasmática media de furoato de mometasona inhalado por vía oral aumentó y los niveles plasmáticos de cortisol aparentemente disminuyeron.	Se espera que el tratamiento concomitante con inhibidores de CYP3A aumente el riesgo de efectos secundarios sistémicos. La combinación debe evitarse a menos que el beneficio supere el riesgo mayor de efectos secundarios sistémicos de los corticoesteroides, en cuyo caso se debe vigilar a los pacientes para detectar tales efectos secundarios sistémicos.

Interacciones entre medicamentos y alimentos

No se han establecido interacciones con alimentos.

Interacciones entre medicamentos y hierbas

No se han establecido interacciones con productos herbales.

Interacciones entre pruebas de laboratorio y los medicamentos

No se han establecido interacciones con pruebas de laboratorio.

Poblaciones Especiales

Mujeres embarazadas

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas con RYALTRIS® o las respectivas monoterapias para el clorhidrato de olopatadina y el furoato de mometasona.

La Olopatadina no fue teratogénica en conejos y ratas en dosis orales de aproximadamente 1600 y 1200 veces la MRHDID respectivamente sobre una base de mg/m². Sin embargo, las ratas tratadas con una dosis de 120 veces o mayor y los conejos tratados con una dosis de 100 veces o mayor a la MRHDID en mg/m² durante la organogénesis mostraron una disminución en los fetos vivos.

Como otros glucocorticoides, el furoato de mometasona es un teratógeno en roedores y conejos. Se realizaron estudios teratológicos en ratas, ratones y conejos por vía oral, tópica (dérmica) y/o subcutánea. Al igual que con otros preparados de corticoesteroides nasales, el furoato de mometasona sólo debe utilizarse en mujeres embarazadas, madres lactantes o mujeres en edad de procrear si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para la madre, el feto o el niño. Los bebés nacidos de madres que recibieron corticoesteroides durante el embarazo deben ser puestos en observación para prevenir el hipoadrenalismo.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Dado que los estudios en animales no siempre predicen las respuestas en seres humanos, RYALTRIS® debe utilizarse en las mujeres embarazadas sólo si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el embrión o feto.

Lactancia materna

Se ha identificado Olopatadina en la leche de ratas lactantes tras la administración oral del medicamento.

Los glucocorticoesteroides se excretan en la leche humana.

Se desconoce si el clorhidrato/metabolitos de Olopatadina administrados por vía nasal o el monohidrato/metabolitos de Furoato de Mometasona se excretan en la leche materna humana. Las madres lactantes deben utilizar RYALTRIS® sólo si el beneficio potencial para el paciente supera los riesgos potenciales para el infante.

Pediatría

Los corticoides intranasales pueden causar una reducción de la velocidad de crecimiento cuando se administran a pacientes pediátricos. Se debe monitorear rutinariamente el crecimiento de los pacientes pediátricos que reciben RYALTRIS®.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de RYALTRIS® en niños menores de 6 años. No hay datos disponibles

Vía de administración: Intranasal

Dosificación y grupo etario

-Posología:

--Adultos y adolescentes (12 años y mayores): La dosis recomendada es de dos pulverizaciones en cada fosa nasal dos veces al día (mañana y noche).

--Niños (6 a 11 años de edad): La dosis recomendada es una pulverización por fosa nasal dos veces al día (mañana y noche).

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021004550 emitido mediante Acta 24 de 2020 SEM 3.1.4.3 la SEM. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación con fines de registro sanitario
- Inserto versión 001-Julio 2020 allegado mediante radicado No. 20211130688
- Información para prescribir Versión Julio 2020 allegado mediante radicado No. 20211130688

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 24 de (2020), numeral 3.1.4.3., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado no consigue despejar las dudas acerca de las posibles ventajas de esta asociación con respecto a la monoterapia, sin que allegue nueva evidencia, por lo que recomienda negar la evaluación farmacológica para esta asociación.

3.1.4.3 PRAVASTAR® ROSUVASTATINA 10 MG + ICOSAPENTANOATO DE ETILO 1 G CÁPSULAS

Expediente : 20208026
Radicado : 20211155402
Fecha : 06/08/2021
Interesado : PROCAPS S.A.

Composición:

Cada cápsula blanda con forma de dosificación Unigel contiene Icosapentanoato de etilo 1g y una tableta de Rosuvastatina 10 mg en el interior de la cápsula.

Forma farmacéutica: capsula blanda de gelatina con forma de dosificación unigel

Indicaciones

Como tratamiento para reducir los niveles de Hipercolesterolemia primaria (tipo IIa incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigótica) o dislipidemia mixta (tipo IIb) cuando la respuesta obtenida con la dieta y otros tratamientos no farmacológicos (p. ej., ejercicio, pérdida de peso) no ha sido adecuada.

Contraindicaciones

ROSUVASTATINA + ICOSAPENTANOATO DE ETILO está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la rosuvastatina, al Icosapentanoato de etilo o cualquiera de sus componentes.

- en pacientes con enfermedad hepática activa incluyendo elevaciones persistentes, injustificadas de las transaminasas séricas y cualquier aumento de las transaminasas séricas que supere tres veces el límite superior normal (LSN).
- en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).
- en pacientes con miopatía.
- en pacientes con tratamiento concomitante con ciclosporina.
- durante el embarazo y lactancia y en mujeres en edad fértil que no estén empleando métodos anticonceptivos apropiados.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La dosis de 40 mg está contraindicada en pacientes con factores de predisposición a la miopatía/rabdomiólisis. Dichos factores incluyen:

- insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina <60 ml/min)
- hipotiroidismo
- historial personal o familiar de alteraciones musculares hereditarias
- historial previo de toxicidad muscular con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato
- alcoholismo
- situaciones en las que puedan darse aumentos de los niveles plasmáticos
- pacientes de origen asiático
- uso concomitante de fibratos

Precauciones y Advertencias

Debidas a la Rosuvastatina

Efectos renales

Se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con dosis altas de rosuvastatina, en particular 40 mg, en los que fue transitoria o intermitente en la mayoría de los casos. No se ha demostrado que la proteinuria sea indicativa de enfermedad renal aguda o progresiva. La frecuencia de notificación de acontecimientos renales graves en el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg. Debe considerarse realizar una evaluación de la función renal durante el seguimiento rutinario de pacientes que estén siendo tratados con dosis de 40 mg.

Efectos musculoesqueléticos

En pacientes tratados con rosuvastatina se han registrado efectos sobre el músculo esquelético, por ej. mialgia, miopatía y, raramente, rabdomiólisis con todas las dosis, especialmente con dosis superiores a 20 mg. Se han registrado casos muy raros de rabdomiólisis con el uso de ezetimiba en combinación con inhibidores de la HMG-CoA reductasa. No se puede descartar una interacción farmacodinámica y se debe tener cuidado con el uso concomitante. Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la frecuencia de notificaciones de rabdomiólisis asociada a rosuvastatina durante el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg.

Medida de la Creatina cinasa

No deben medirse los niveles de creatina cinasa (CK) después de la realización de ejercicio intenso o en presencia de una posible causa alternativa del aumento de CK que pueda influir en la interpretación de los resultados. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados (>5xLSN) se deberá realizar de nuevo el ensayo al cabo de 5-7 días para confirmar los resultados. Si el nuevo ensayo confirma los valores iniciales de CK >5xLSN, no se deberá iniciar el tratamiento.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Antes de iniciar el tratamiento

Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, rosuvastatina debe prescribirse con precaución a pacientes con factores de predisposición a rabdomiólisis, tales como:

- insuficiencia renal
- hipotiroidismo
- historial personal o familiar de alteraciones musculares hereditarias
- historial de toxicidad muscular previa con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato
- alcoholismo
- edad > 70 años
- situaciones en las que pueda producirse un aumento de los niveles plasmáticos
- uso concomitante de fibratos.

En dichos pacientes el riesgo del tratamiento debe considerarse en relación al posible beneficio del tratamiento y se recomienda la realización de una monitorización clínica. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados ($>5 \times \text{LSN}$) no se deberá iniciar el tratamiento.

Durante el tratamiento

Debe pedirse a los pacientes que comuniquen inmediatamente cualquier dolor muscular, debilidad o calambres injustificados, en particular si están asociados a malestar o fiebre. Deben medirse los niveles de CK en estos pacientes. En el caso de que los niveles de CK sean notablemente elevados ($>5 \times \text{LSN}$) o si los síntomas musculares son graves y provocan malestar diario (incluso si los niveles de CK son $\leq 5 \times \text{LSN}$), debe interrumpirse el tratamiento. Si los síntomas remiten y los niveles de CK vuelven a la normalidad, entonces puede considerarse el reestablecimiento del tratamiento con rosuvastatina o un inhibidor de la HMG-CoA reductasa alternativo a la dosis mínima y bajo una estrecha monitorización. La monitorización rutinaria de los niveles de CK en pacientes asintomáticos no está justificada. Se han notificado casos muy raros de una miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con estatinas, incluida la rosuvastatina. La MNIM se caracteriza clínicamente por una debilidad muscular proximal y unos niveles elevados de creatina cinasa sérica que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con estatinas. En los ensayos clínicos no hubo evidencia de un aumento de los efectos musculoesqueléticos en el reducido número de pacientes tratados con rosuvastatina y tratamiento concomitante. Sin embargo, se ha observado un aumento de la incidencia de miositis y miopatía en pacientes que reciben otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa junto con derivados del ácido fibríco incluido Gemfibrozilo, ciclosporina, ácido nicotínico, antifúngicos tipo azol, inhibidores de la proteasa y antibióticos macrólidos. El Gemfibrozilo aumenta el riesgo de miopatía cuando se administra de forma concomitante con algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de rosuvastatina y Gemfibrozilo. El beneficio de alteraciones adicionales en los niveles lipídicos por el uso concomitante de rosuvastatina con fibratos o niacina se debe sopesar cuidadosamente.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



frente a los riesgos potenciales de tales combinaciones. La dosis de 40 mg está contraindicada con el uso concomitante de un fibrato.

Rosuvastatina no se puede administrar de forma concomitante con formulaciones de ácido fusídico o en los 7 días posteriores a la interrupción del tratamiento con ácido fusídico. En pacientes en los que el uso de ácido fusídico sistémico se considere esencial, el tratamiento con estatinas se debe interrumpir mientras dure el tratamiento con ácido fusídico. Se han producido notificaciones de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían ácido fusídico y estatinas en combinación. Se recomienda a los pacientes que busquen consejo médico inmediatamente si experimentan cualquier síntoma de debilidad, dolor o sensibilidad muscular. La terapia con estatinas puede reintroducirse siete días después de la última dosis de ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, en las que sea necesario el uso de ácido fusídico sistémico, por ej. para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de una administración de forma concomitante de rosuvastatina y ácido fusídico solo se debe considerar caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

No debe emplearse rosuvastatina en pacientes con trastornos agudos graves sugerentes de miopatía o que predispongan al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis (p.ej. sepsis, hipotensión, intervención quirúrgica mayor, trauma, trastornos metabólicos, endocrinos o electrolíticos graves o convulsiones no controladas).

Efectos hepáticos

Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, rosuvastatina debe usarse con precaución en pacientes que ingieran cantidades excesivas de alcohol y/o presenten un historial de enfermedad hepática.

Se recomienda la realización de pruebas hepáticas antes del inicio del tratamiento y 3 meses después de iniciado el tratamiento con rosuvastatina. Si el nivel de transaminasas séricas sobrepasa 3 veces el límite superior normal se deberá interrumpir el tratamiento con rosuvastatina o reducirse la dosis. La frecuencia de notificaciones de acontecimientos hepáticos graves (que consisten principalmente en un aumento de las transaminasas séricas) durante el uso post- comercialización es mayor con la dosis de 40 mg.

En pacientes con hipercolesterolemia secundaria provocada por hipotiroidismo o síndrome nefrótico, la enfermedad subyacente debe ser tratada antes de iniciar el tratamiento con rosuvastatina.

Raza

Los estudios farmacocinéticos muestran un aumento de la exposición en pacientes de origen asiático en comparación con los pacientes caucásicos.

Inhibidores de la Proteasa

Se ha observado mayor exposición sistémica a rosuvastatina en pacientes tratados concomitantemente con rosuvastatina y varios inhibidores de la proteasa en combinación con ritonavir. Se debe tener en cuenta tanto el beneficio de la reducción de los lípidos con el uso rosuvastatina en pacientes con VIH que reciben inhibidores de la proteasa, como la

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



posibilidad de que aumenten las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina al iniciar y aumentar la dosis de rosuvastatina en pacientes tratados con inhibidores de la proteasa. No se recomienda el uso concomitante con algunos inhibidores de la proteasa a no ser que se ajuste la dosis de rosuvastatina.

Enfermedad Pulmonar Intersticial

Se han registrado casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente con tratamientos a largo plazo. Los principales signos que se presentan pueden incluir disnea, tos no productiva y deterioro del estado general de salud (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse el tratamiento con estatinas.

Diabetes Mellitus

Algunas evidencias sugieren que las estatinas como clase, elevan la glucosa en sangre y en algunos pacientes, con alto riesgo de diabetes en un futuro, pueden producir un nivel de hiperglucemia para el cual un cuidado convencional de la diabetes es apropiado. Este riesgo, sin embargo, está compensado con la reducción del riesgo vascular con las estatinas y por tanto no debería ser una razón para abandonar el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo (glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m², triglicéridos elevados, hipertensión) deberían ser controlados clínicamente y bioquímicamente de acuerdo con las directrices nacionales.

En el estudio JUPITER, la frecuencia global notificada de la diabetes mellitus fue un 2,8% en rosuvastatina y un 2,3% en placebo, principalmente en pacientes con un nivel de glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l.

Población Pediátrica

El estudio del crecimiento lineal (altura), peso, IMC (índice de masa corporal) y las características secundarias de la madurez sexual, según los estadios de Tanner en población pediátrica de 10 a 17 años de edad tratados con rosuvastatina está limitado a un periodo de dos años. En un estudio de 2 años de duración, no se detectó ningún efecto sobre el crecimiento, peso, IMC ni madurez sexual.

En un ensayo clínico de niños y adolescentes a los que se les administró rosuvastatina durante 52 semanas, se observó un incremento de CK > 10x LSN y aumento de los síntomas musculares tras el ejercicio o actividad física, con mayor frecuencia en comparación con los datos observados en los ensayos clínicos realizados en adultos.

Embarazo y lactancia

Rosuvastatina está contraindicado durante el embarazo y la lactancia.

Las mujeres en edad fértil deben emplear medidas anticonceptivas adecuadas.

Debido a que el colesterol y otros productos de la biosíntesis del colesterol son esenciales para el desarrollo del feto, el riesgo potencial de la inhibición de la HMG-CoA reductasa sobrepasa las ventajas del tratamiento durante el embarazo. Los estudios en animales proporcionan una evidencia limitada de la toxicidad reproductiva. Si una paciente queda

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



embarazada durante el tratamiento con este medicamento, deberá interrumpirse el tratamiento inmediatamente.

Debidas al Icosapentanoato de etilo

Fibrilación / aleteo auricular

Icosapentanoato de etilo se asocia con un mayor riesgo de fibrilación auricular o aleteo auricular que requiere hospitalización. En un ensayo doble ciego controlado con placebo de 8,179 sujetos tratados con estatinas con enfermedad cardiovascular establecida (CVD) o diabetes más un factor de riesgo adicional para CVD, se produjo fibrilación auricular o aleteo auricular que requirió hospitalización durante 24 o más horas en 127 (3%) pacientes tratados con Icosapentanoato de etilo en comparación con 84 (2%) pacientes que recibieron placebo [HR = 1.5 (IC 95% 1.14, 1.98)]. La incidencia de fibrilación auricular fue mayor en pacientes con antecedentes de fibrilación auricular o aleteo auricular.

Potencial de reacciones alérgicas en pacientes con alergia a los peces

Icosapentanoato de etilo contiene ésteres etílicos del ácido graso omega-3, ácido eicosapentaenoico (EPA), obtenido del aceite de pescado. No se sabe si los pacientes con alergias al pescado y / o mariscos tienen un mayor riesgo de una reacción alérgica a Icosapentanoato de etilo. Informe a los pacientes con hipersensibilidad conocida a los peces y / o mariscos sobre el potencial de reacciones alérgicas a Icosapentanoato de etilo y les aconsejará que suspendan Icosapentanoato de etilo y busquen atención médica si se produce alguna reacción.

Sangrado

Icosapentanoato de etilo se asocia con un mayor riesgo de sangrado. En un ensayo de resultados cardiovasculares doble ciego controlado con placebo de 8.179 pacientes, 482 (12%) pacientes que recibieron Icosapentanoato de etilo experimentaron un evento hemorrágico en comparación con 404 (10%) pacientes que recibieron placebo. Se produjeron hemorragias graves en 111 (3%) de los pacientes con Icosapentanoato de etilo frente a 85 (2%) de los pacientes que recibieron placebo. La incidencia de sangrado fue mayor en pacientes que recibieron medicamentos antitrombóticos concomitantes, como aspirina, clopidogrel o warfarina.

Embarazo:

Los datos disponibles de los informes de casos publicados y la base de datos de farmacovigilancia sobre el uso de Icosapentanoato de etilo en mujeres embarazadas son insuficientes para identificar un riesgo asociado con el medicamento para defectos congénitos mayores, aborto involuntario o resultados adversos maternos o fetales. Se desconoce el riesgo estimado de defectos congénitos importantes y aborto involuntario para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de defecto de nacimiento, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de EE. UU., El riesgo estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es de 2-4% y 15- 20%, respectivamente.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Lactancia:

Los estudios publicados han detectado ácidos grasos omega-3, incluido el EPA, en la leche humana. Las mujeres lactantes que reciben ácidos grasos omega-3 orales para suplementación han resultado en niveles más altos de ácidos grasos omega-3 en la leche materna. No hay datos sobre los efectos de los ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3 en el lactante ni en la producción de leche. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de Icosapentanoato de etilo de la madre y cualquier posible efecto adverso de Icosapentanoato de etilo sobre el niño amamantado o por la afección materna subyacente.

Uso pediátrico

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

Uso geriátrico

Del número total de pacientes en estudios clínicos bien controlados de Icosapentanoato de etilo, el 45% tenía 65 años o más. No se observaron diferencias generales en seguridad o efectividad entre estos pacientes y los grupos más jóvenes. Otra experiencia clínica informada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática, los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) deben controlarse periódicamente durante el tratamiento con Icosapentanoato de etilo.

Reacciones adversas

Debidos a rosuvastatina

Las reacciones adversas observadas con rosuvastatina son generalmente de carácter leve y transitorio. En ensayos clínicos controlados menos del 4% de los pacientes tratados con rosuvastatina abandonaron el estudio debido a las reacciones adversas.

Lista tabulada de reacciones adversas

Basándose en los datos de los estudios clínicos y en la amplia experiencia tras la comercialización, la tabla siguiente presenta el perfil de reacciones adversas de la rosuvastatina. Las reacciones adversas enumeradas a continuación están clasificadas según su frecuencia y por órganos o sistemas (SOC).

Las reacciones adversas se han clasificado en función de su frecuencia según la convención: Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muy raros ($< 1/10.000$); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).



Trastornos de la sangre y el sistema linfático: Raras: trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico: Raras: Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema.

Trastornos endocrinos: Frecuentes: Diabetes mellitus.

Trastornos psiquiátricos: Frecuencia no conocida: Depresión.

Trastornos del sistema nervioso: Frecuentes: Cefalea, Mareos. Muy raras: Polineuropatía, Pérdida de memoria. Frecuencia no conocida: Neuropatía periférica, Alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: frecuencia no conocida: Tos, Disnea.

Trastornos gastrointestinales: Frecuentes: Estreñimiento, Náuseas, Dolor abdominal. Raras: Pancreatitis. Frecuencia no conocida: Diarrea.

Trastornos hepatobiliares: Raras: Aumento de las transaminasas hepáticas. Muy raras: Ictericia, Hepatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Poco frecuentes: Prurito, Exantema, Urticaria. Frecuencia no conocida: Síndrome de Stevens-Johnson.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Frecuentes: Mialgia. Raras: Miopatía (incluida miositis), Rabdomiólisis, Síndrome tipo lupus, Rotura muscular. Muy raras: Artralgia. Frecuencia no conocida: Alteraciones en los tendones, a veces agravadas por rotura, Miopatía necrotizante mediada por el sistema inmunitario.

Trastornos renales y urinarios: Muy raras: Hematuria.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Muy raras: Ginecomastia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Frecuentes: Astenia. Frecuencia no conocida: Edema.

Debidos a Icosapentanoato de etilo Experiencia en ensayos clínicos
Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Ensayo de resultados cardiovasculares

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En un ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo de resultados cardiovasculares, 8.179 pacientes estabilizados con estatinas fueron aleatorizados para recibir Icosapentanoato de etilo o placebo y se les siguió durante una mediana de 4.9 años. La mediana de edad al inicio del estudio fue de 64 años, 29% eran mujeres, 90% blancas, 5% asiáticas, 2% eran negras y 4% identificadas como de etnia hispana. Las reacciones adversas frecuentes (incidencia $\geq 3\%$ en Icosapentanoato de etilo y $\geq 1\%$ más frecuentes que placebo) incluyeron dolor musculoesquelético, edema periférico, estreñimiento, gota y fibrilación auricular.

Ensayos de hipertrigliceridemia

En dos ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en pacientes con niveles de triglicéridos entre 200 y 2000 mg / dL tratados durante 12 semanas, las reacciones adversas informadas con Icosapentanoato de etilo con una incidencia $\geq 1\%$ más frecuente que el placebo en base a datos agrupados incluyeron artralgia y dolor orofaríngeo.

Experiencia post-comercial

Se han identificado reacciones adversas adicionales durante el uso posterior a la aprobación de Icosapentanoato de etilo. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente de una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición a drogas.

- Diarrea
- Aumento de los triglicéridos en sangre
- Malestar abdominal
- Dolor en las extremidades.

Interacciones

Debidas a la rosuvastatina

Efectos de los medicamentos administrados conjuntamente con la rosuvastatina

Inhibidores de proteínas transportadoras: la rosuvastatina es un sustrato de ciertas proteínas transportadoras, incluyendo el transportador de captación hepática OATP1B1 y el transportador de eflujo BCRP. La administración concomitante de rosuvastatina con inhibidores de estas proteínas transportadoras puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina y aumentar el riesgo de miopatía.

Ciclosporina: durante el tratamiento concomitante con rosuvastatina y ciclosporina, los valores del AUC de rosuvastatina fueron, como media, 7 veces superiores a los observados en individuos sanos (ver Tabla 1). rosuvastatina está contraindicado en pacientes tratados concomitantemente con ciclosporina. La administración concomitante de rosuvastatina y ciclosporina no afectó a las concentraciones plasmáticas de la ciclosporina.

Inhibidores de la proteasa: aunque se desconoce el mecanismo exacto de interacción, el uso concomitante de los inhibidores de la proteasa puede aumentar de manera importante

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



la exposición a la rosuvastatina (ver Tabla 1). Por ejemplo, en un estudio farmacocinético, la administración concomitante de 10 mg de rosuvastatina y un medicamento compuesto por la combinación de dos inhibidores de la proteasa (300 mg de atazanavir/100 mg de ritonavir) en individuos sanos se asoció con un aumento de aproximadamente tres y siete veces, respectivamente, en el AUC y la Cmax. Se puede considerar el uso concomitante de rosuvastatina y algunas combinaciones de inhibidores de la proteasa tras analizar detenidamente ajustes posológicos de rosuvastatina basados en el aumento esperado de la exposición a la rosuvastatina.

Gemfibrozilo y otros medicamentos reductores del colesterol: la administración concomitante de rosuvastatina y gemfibrozilo duplicó la Cmax y el AUC de la rosuvastatina.

De acuerdo con los resultados de los estudios de interacción específica no se espera ninguna interacción farmacocinética significativa con el fenofibrato, sin embargo, sí podría darse una interacción farmacodinámica. El gemfibrozilo, fenofibrato, otros fibratos y dosis hipolipemiantes (mayores o iguales a 1 g/día) de niacina (ácido nicotínico), aumentan el riesgo de miopatía cuando se administran de forma concomitante con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, probablemente debido a que pueden provocar miopatía cuando se administran solos. La dosis de 40 mg está contraindicada con el uso concomitante con fibratos. Estos pacientes deberán iniciar también el tratamiento con una dosis de 5 mg.

Ezetimiba: el uso concomitante de rosuvastatina 10 mg con 10 mg de ezetimiba provocó un aumento de 1,2 veces en el AUC de rosuvastatina en sujetos hipercolesterolémicos (Tabla 1). Sin embargo, no se puede descartar una interacción farmacodinámica, en términos de reacciones adversas, entre rosuvastatina y ezetimiba.

Antiácidos: la administración concomitante de rosuvastatina con una suspensión antiácida a base de hidróxido de aluminio y magnesio, originó una disminución de la concentración plasmática de la rosuvastatina de 50% aproximadamente. Este efecto se vio mitigado cuando se administró el antiácido 2 horas después de la administración de rosuvastatina. No se ha establecido la importancia clínica de esta interacción.

Eritromicina: el uso concomitante de rosuvastatina y eritromicina originó una disminución del 20% del AUC y una disminución del 30% de la Cmax de la rosuvastatina. Esta interacción puede estar causada por un incremento en la motilidad intestinal provocada por la eritromicina.

Enzimas del citocromo P450: los resultados de los estudios in vitro e in vivo muestran que la rosuvastatina no es ni un inhibidor ni un inductor de las isoenzimas del citocromo P450. Además, la rosuvastatina es un sustrato con poca afinidad para estas isoenzimas. Por lo tanto, no se esperan interacciones medicamentosas debidas al metabolismo mediado por el citocromo P450. No se han observado interacciones clínicamente importantes entre la rosuvastatina y el fluconazol (un inhibidor CYP2C9 y CYP3A4) ni el ketoconazol (un inhibidor de CYP2A6 y CYP3A4).

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Interacciones que precisan ajustes posológicos de la rosuvastatina (ver también Tabla 1): Cuando sea necesario administrar rosuvastatina conjuntamente con otros medicamentos conocidos por aumentar la exposición a la rosuvastatina, debe ajustarse la dosis de rosuvastatina. Empezar con una dosis de 5 mg de rosuvastatina una vez al día si el aumento esperado de la exposición (AUC) es de aproximadamente el doble o más. La dosis máxima diaria de rosuvastatina se ajustará de modo que no sea probable que la exposición prevista a la rosuvastatina sea mayor que la de una dosis diaria de 40 mg de rosuvastatina tomada sin medicamentos que interaccionen, por ejemplo, una dosis de 20 mg de rosuvastatina con gemfibrozilo (aumento de 1,9 veces) y una dosis de 10 mg de rosuvastatina en combinación con atazanavir/ritonavir (aumento de 3,1 veces).

Tabla 1. Efecto de los medicamentos administrados de forma conjunta sobre la exposición a la rosuvastatina (AUC; con objeto de disminuir la magnitud) en los ensayos clínicos publicados

Posología del medicamento con el que interacciona	Posología de la rosuvastatina	Variación del AUC de rosuvastatina*
Ciclosporina, de 75 mg a 200 mg 2 veces al día, 6 meses	10 mg 1 vez al día, 10 días	↑ 7,1 veces
Regorafenib 160 mg, 1 vez al día, 14 días	5 mg, dosis única	3,8-veces ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1 vez al día, 8 días	10 mg, dosis única	↑ 3,1 veces
Velpatasvir 100 mg, 1 vez al día	10 mg, dosis única	2,7-veces ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg una vez al día/dasabuvir 400 mg 2 veces al día, 14 días	5 mg, dosis única	2,6-veces ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50mg una vez al día, 11 días	10 mg, dosis única	2,3-veces ↑
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg una vez al día, 7 días	5 mg una vez al día, 7 días	2,2-veces ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg 2 veces al día, 17 días	20 mg 1 vez al día, 7 días	↑ 2,1 veces
Clopidogrel 300 mg de carga, seguidos de 75 mg a las 24 horas	20 mg, dosis única	↑ 2 veces
Gemfibrozilo 600 mg 2 veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	↑ 1,9 veces
Eltrombopag 75 mg 1 vez al día, 5 días	10 mg, dosis única	↑ 1,6 veces

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg 2 veces al día, 7 días	10 mg 1 vez al día, 7 días	↑1,5 veces
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg 2 veces al día, 11 días	10 mg, dosis única	↑ 1,4 veces
Dronedarona 400 mg 2 veces al día	No disponible	↑ 1,4 veces
Itraconazol 200 mg 1 vez al día, 5 días	10 mg, dosis única	↑1,4 veces**
Ezetimiba 10 mg 1 vez al día, 14 días	10 mg, 1 vez al día, 14 días	↑ 1,2 veces**
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 2 veces al día, 8 días	10 mg, dosis única	↔
Aleglitazar 0,3 mg, 7 días	40 mg, 7 días	↔
Silimarina 140 mg tres veces al día, 5 días	10 mg, dosis única	↔
Fenofibrato 67 mg 3 veces al día, 7 días	10 mg, 7 días	↔
Rifampicina 450 mg 1 vez al día, 7 días	20 mg, dosis única	↔
Ketoconazol 200 mg 2 veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	↔
Fluconazol 200 mg 1 vez al día, 11 días	80 mg, dosis única	↔
Eritromicina 500 mg 4 veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	↓ 20%
Baicalina 50 mg 3 veces al día, 14 días	20 mg, dosis única	↓ 47%

*Los datos que se presentan como una variación de x veces representan una relación simple entre la administración conjunta y la rosuvastatina en monoterapia. Los datos que se presentan como % de variación representan el % de diferencia respecto a la rosuvastatina en monoterapia.
El aumento se indica como "↑", sin cambios como "↔", disminución como "↓".
**Se han realizado varios estudios de interacción con diferentes posologías de rosuvastatina, la tabla muestra la relación más significativa

Efectos de rosuvastatina sobre los medicamentos administrados conjuntamente
Antagonistas de la vitamina K: como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el inicio del tratamiento o la escalada de la dosis con rosuvastatina en pacientes tratados de

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



forma concomitante con antagonistas de la vitamina K (p.ej. warfarina u otros anticoagulantes cumarínicos) puede dar lugar a incrementos del Índice Normalizado Internacional (INR). La interrupción del tratamiento o la disminución de la dosis de rosuvastatina pueden resultar en una disminución del INR. En tales casos, es recomendable llevar a cabo una monitorización adecuada del INR.

Anticonceptivos orales/terapia

hormonal sustitutiva

(THS): la administración conjunta de rosuvastatina y un anticonceptivo oral originó un incremento del AUC de etinilestradiol y norgestrel del 26% y 34%, respectivamente. Deben tenerse en cuenta estos aumentos de los niveles plasmáticos a la hora de establecer la dosis del anticonceptivo oral. No hay datos farmacocinéticos disponibles de pacientes con tratamiento concomitante de rosuvastatina y THS, por lo tanto, no se puede descartar un efecto similar. Sin embargo, durante los ensayos clínicos, esta combinación fue empleada ampliamente por mujeres y fue bien tolerada.

Otros medicamentos:

Digoxina: De acuerdo con los resultados de estudios específicos de interacción no se esperan interacciones importantes con la digoxina.

Ácido fusídico: No se han realizado estudios de interacción con rosuvastatina y ácido fusídico. El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, se puede ver aumentada por la administración de forma concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. El mecanismo de esta interacción (ya sea farmacodinámico o farmacocinético, o ambos) aún se desconoce. Se han producido notificaciones de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían esta combinación.

Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, el tratamiento con rosuvastatina se debe interrumpir durante el tratamiento con ácido fusídico.

Población pediátrica: solo se han realizado estudios de interacción en adultos. Se desconoce la magnitud de la interacción en la población pediátrica.

Debidas al Icosapentanoato de etilo Anticoagulantes y Antiplaquetarios

Mayor riesgo de sangrado con anticoagulantes y agentes antiplaquetarios Algunos estudios publicados con ácidos grasos omega-3 han demostrado una prolongación del tiempo de sangrado. La prolongación del tiempo de sangrado reportado en esos estudios no ha excedido los límites normales y no produjo episodios de sangrado clínicamente significativos. Monitoree a los pacientes que reciben Icosapentanoato de etilo y anticoagulantes concomitantes y / o agentes antiplaquetarios para detectar hemorragias.

Omeprazol: en un estudio de interacción farmacológica con 28 sujetos adultos sanos, Icosapentanoato de etilo 4 g / día en estado estacionario no cambió significativamente el

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



AUC_T o la C_{máx} en estado estacionario de omeprazol cuando se administró conjuntamente a 40 mg / día en estado estacionario.

Rosiglitazona: en un estudio de interacción farmacológica con 28 sujetos adultos sanos, Icosapentanoato de etilo 4 g / día en estado estacionario no cambió significativamente el AUC o la C_{máx} de dosis única de rosiglitazona a 8 mg.

Warfarina: en un estudio de interacción fármaco- fármaco con 25 sujetos adultos sanos, Icosapentanoato de etilo 4 g / día en estado estacionario de dosis única no cambió significativamente el AUC o C_{max} de R y S- warfarina o la farmacodinámica anticoagulante de warfarina administrado conjuntamente como warfarina racémica a 25 mg.

Atorvastatina: en un estudio de interacción farmacológica de 26 sujetos adultos sanos, Icosapentanoato de etilo 4 g / día en estado estacionario no cambió significativamente el AUC_T o la C_{máx} de atorvastatina, 2-hidroxiatorvastatina o 4- hidroxiatorvastatina cuando se administró juntamente con atorvastatina 80 mg / día en estado estacionario.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

ROSUVASTATINA 10 mg + ICOSAPENTANOATO DE ETILO 1 g: 4 cápsulas al día.
La dosis máxima recomendada de Rosuvastatina es de 40mg/día.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado relaciona una serie de estudios, la mayoría de ellos con poca casuística y corta duración, donde compara el uso de la asociación de rosuvastatina y ácidos omega tres en diversas concentraciones y evalúa desenlaces subrogados como marcadores inflamatorios. En otros estudios se compara solamente EPA contra placebo y otros estudios fase III donde no hay claridad sobre el uso de rosuvastatina asociada a EPA. En la información recibida no se evidenció ninguno de los estudios relacionados que permitan hacer una evaluación precisa sobre la asociación en la indicación

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



propuesta. Por lo anterior, se requiere que el interesado adjunte la información clínica correspondiente a la asociación en las indicaciones y posología solicitadas para evaluar el balance beneficio/riesgo del producto. Llama la atención que el nombre del producto PRAVASTAR, contenga rosuvastatina como uno de sus principios activos, y no pravastatina, que es lo que parece sugerir.

**3.1.4.4 ATECTURA® BREEZHALER® 150/160 MCG POLVO PARA
INHALACIÓN, CÁPSULA DURA**

Expediente : 20208413
Radicado : 20211159629
Fecha : 11/08/2021
Interesado : NOVARTIS DE COLOMBIA S.A.

Composición:

- Cada capsula dura contiene contiene 150 mcg de indacaterol (en forma de acetato), y 160 mcg de furoato de mometasona

Forma farmacéutica: Capsula dura

Indicaciones

Aectura Breezhaler está indicado como tratamiento antiasmático de mantenimiento, de administración una vez al día, en adultos y adolescentes mayores de 12 años en los que corresponda usar una combinación de un agonista β_2 de efecto prolongado y un corticoesteroide inhalado:

- Pacientes que no están suficientemente controlados con corticoesteroides inhalados o
- Pacientes que no están suficientemente controlados con un agonista β_2 de acción prolongada y dosis bajas de corticoesteroides inhalados

Contraindicaciones

Aectura Breezhaler está contraindicado en los pacientes que tengan hipersensibilidad a cualquiera de las sustancias activas o excipientes.

Precauciones y Advertencias

Deterioro de la enfermedad

No se debe usar Aectura Breezhaler para tratar síntomas asmáticos agudos (por ejemplo, episodios agudos de broncoespasmo), para los cuales es preciso un broncodilatador de acción rápida. El aumento del uso de broncodilatadores de acción rápida para aliviar

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



síntomas indica un deterioro del control, en cuyo caso los pacientes deberían ser examinados por un médico.

Los pacientes no deben interrumpir el tratamiento con Atecura Breezhaler sin supervisión médica, ya que pueden reaparecer síntomas tras dicha interrupción.

Durante el tratamiento con Atecura Breezhaler podrían presentarse eventos adversos asmáticos y agudizaciones. Se debe pedir a los pacientes que continúen con el tratamiento, pero que acudan a consulta médica en caso de que los síntomas asmáticos sigan sin controlarse o empeoren después de comenzar el tratamiento con Atecura Breezhaler.

Hipersensibilidad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad inmediata con la administración de Atecura Breezhaler. Si aparecen signos indicativos de reacción alérgica —en especial, angioedema (por ejemplo, dificultad para respirar o ingerir, o hinchazón de la lengua, los labios y el rostro), urticaria o erupción cutánea—, hay que suspender de inmediato el tratamiento con Atecura Breezhaler y sustituirlo por otro.

Broncoespasmo paradójico

Como sucede con otros tratamientos inhalados, la administración de Atecura Breezhaler puede causar broncoespasmos paradójicos potencialmente mortales. En caso de broncoespasmo paradójico, hay que suspender de inmediato el tratamiento con Atecura Breezhaler y sustituirlo por otro.

Efectos cardiovasculares de los agonistas β

Como sucede con otros medicamentos que contienen agonistas adrenérgicos β_2 , Atecura Breezhaler puede dar lugar a efectos cardiovasculares (aumentos de la frecuencia cardíaca, de la tensión arterial o síntomas) de importancia clínica en algunos pacientes. Si aparecen tales efectos, es posible que haya que suspender el tratamiento.

Atecura Breezhaler se debe usar con cautela en los pacientes que tengan trastornos cardiovasculares (enfermedad coronaria, infarto agudo de miocardio, arritmias cardíacas o hipertensión arterial), trastornos convulsivos o tirototoxicosis, así como en los pacientes que presenten una respuesta inusual a los agonistas adrenérgicos β_2 .

Aunque se ha descrito que los agonistas adrenérgicos β_2 dan lugar a alteraciones electrocardiográficas (aplanamiento de la onda T, prolongación del intervalo QT y depresión del segmento ST), se desconoce la importancia clínica de estas observaciones.

Por lo tanto, los agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada (LABA) o los productos combinados que contengan LABA, como Atecura Breezhaler, se deben usar con precaución en pacientes con prolongación conocida o presunta del intervalo QT o que estén siendo tratados con medicamentos que afectan dicho intervalo.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Hipopotasemia con los agonistas β

Los agonistas adrenérgicos β_2 pueden provocar una hipopotasemia importante en algunos pacientes, lo que podría dar lugar a efectos adversos cardiovasculares. La disminución del potasio sérico suele ser pasajera y no requerir suplementación. En pacientes con estados severos, la hipopotasemia podría verse potenciada por la hipoxia y el tratamiento concomitante, lo que puede aumentar la propensión a las arritmias cardíacas.

En los estudios clínicos de Atecura Breezhaler realizados con las dosis terapéuticas recomendadas no se ha observado hipopotasemia de importancia clínica.

Hiperglucemia

La inhalación de dosis altas de agonistas adrenérgicos β_2 y corticoesteroides puede dar lugar a aumentos de la glucosa plasmática. Al comienzo del tratamiento con Atecura Breezhaler se debe vigilar más estrechamente la glucosa plasmática en los pacientes diabéticos.

Efectos sistémicos de los corticoesteroides

Con los corticoesteroides inhalados, en especial cuando se administran en dosis altas y durante tiempos prolongados, pueden presentarse efectos sistémicos. La aparición de estos efectos es mucho menos probable que con los corticoesteroides orales, y varía de un paciente a otro y con los diferentes preparados de corticoesteroides.

Atecura Breezhaler se debe usar con cautela en los pacientes que tengan tuberculosis pulmonar o infecciones crónicas o sin tratar.

Reacciones adversas

Resumen del perfil toxicológico

El perfil toxicológico de Atecura Breezhaler se determinó a partir de los datos de seguridad de tres estudios de fase III en los cuales participaron 2497 pacientes asmáticos adultos o adolescentes que recibieron Atecura Breezhaler 150/80, 150/160 o 150/320 μg una vez al día durante lapsos de hasta 52 semanas.

La reacción adversa más frecuente a Atecura Breezhaler fue la cefalea.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas se enumeran por clase de órgano, aparato o sistema (system organ class, SOC) del MedDRA. La frecuencia de las reacciones adversas es la observada en el estudio clínico PALLADIUM de 52 semanas (Tabla 1). En otro estudio clínico de 12 semanas (QUARTZ) se observó un perfil de eventos parecido, aunque no se observaron eventos de angioedema, mialgia, erupción ni taquicardia. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 1. Incidencia acumulada estimada (%) de reacciones adversas en la semana 52 del estudio PALLADIUM*

Reacciones adversas	Ateectura Breezhaler		Furoato de mometasona		Categoría de frecuencia [teniendo en cuenta la mayor frecuencia de los dos grupos]
	150/160 µg una vez al día Dosis intermedia Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) N = 437	150/320 µg una vez al día Dosis alta Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) N = 443	400 µg una vez al día Dosis intermedia Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) N = 443	400 µg dos veces al día Dosis alta Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) N = 440	
Infecciones e infestaciones					
Candidiasis*1	0,48 [2] (0,10; 1,63)	0,25 [1] (0,02; 1,34)	1,25 [5] (0,48; 2,75)	0,71 [5] (0,20; 1,94)	Infrecuente
Trastornos del sistema inmunitario					
Hipersensibilidad*2	1,20 [6] (0,46; 2,64)	1,88 [8] (0,89; 3,53)	2,26 [10] (1,12; 4,10)	0 [0]	Frecuente
Angioedema*3	0,47 [2] (0,10; 1,58)	0 [0]	0,48 [2] (0,10; 1,62)	0,48 [2] (0,10; 1,62)	Infrecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Hiper glucemia*4	0,98 [4] (0,33; 2,36)	0,97 [5] (0,33; 2,33)	1,52 [6] (0,63; 3,13)	0,23 [1] (0,02; 1,21)	Infrecuente

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Ateectura Breezhaler		Furoato de mometasona		Categoría de frecuencia [teniendo en cuenta la mayor frecuencia de los dos grupos]
	150/160 µg una vez al día Dosis intermedia Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) N = 437	150/320 µg una vez al día Dosis alta Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) N = 443	400 µg una vez al día Dosis intermedia Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) N = 443	400 µg dos veces al día Dosis alta Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) N = 440	
Trastornos del sistema nervioso					
Cefalea*5	5,29 [25] (3,42; 7,73)	6,22 [39] (4,18; 8,82)	5,84 [33] (3,85; 8,40)	5,75 [37] (3,79; 8,27)	Frecuente
Trastornos cardíacos					
Taquicardia*6	0,23 [1] (0,02; 1,25)	0,73 [3] (0,21; 2,00)	0,25 [1] (0,02; 1,31)	0,25 [1] (0,02; 1,32)	Infrecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Dolor orofaríngeo*7	1,92 [9] (0,91; 3,60)	3,11 [14] (1,74; 5,10)	2,87 [14] (1,57; 4,81)	2,41 [10] (1,24; 4,24)	Frecuente
Disfonia	1,64 [7] (0,73; 3,22)	1,86 [9] (0,88; 3,49)	0,69 [3] (0,19; 1,88)	0,68 [4] (0,19; 1,88)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Erupción*8	0 [0]	0,93 [4] (0,31; 2,23)	0,51 [2] (0,10; 1,71)	0 [0]	Infrecuente
Prurito*9	0,25 [1] (0,02; 1,32)	0,48 [2] (0,10; 1,62)	0,71 [3] (0,20; 1,96)	0 [0]	Infrecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Dolor musculoesquelético*10	4,53 [24] (2,83; 6,83)	2,65 [11] (1,41; 4,54)	2,16 [9] (1,07; 3,91)	2,62 [17] (1,39; 4,50)	Frecuente
Espasmos musculares	0,47 [2] (0,10; 1,58)	0,47 [2] (0,10; 1,57)	0 [0]	0,72 [3] (0,20; 1,96)	Infrecuente

*Indica un agrupamiento de los términos preferentes (PT) observados en los tres estudios de fase III.

1. Candidiasis oral, candidiasis orofaríngea.
2. Erupción medicamentosa, hipersensibilidad al fármaco, hipersensibilidad, erupción, erupción eritematosa, erupción pruriginosa, urticaria.
3. Edema alérgico, angioedema, hinchazón periorbitaria, hinchazón del párpado.
4. Glucosa elevada en sangre, hiperglucemia.
5. Cefalea, cefalea tensional.
6. Frecuencia cardíaca aumentada, taquicardia, taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular.
7. Dolor oral, molestia orofaríngea, dolor orofaríngeo, irritación de garganta, odinofagia.
8. Erupción medicamentosa, erupción, erupción eritematosa, erupción pruriginosa.
9. Prurito anal, prurito ocular, prurito nasal, prurito, prurito genital.
10. Dolor de espalda, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor torácico musculoesquelético.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Interacciones

Interacciones vinculadas con Aectura Breezhaler

No se llevaron a cabo estudios específicos de interacción con Aectura Breezhaler. La información relativa a posibles interacciones se basa en las descritas para cada uno de sus componentes en monoterapia.

Dadas las bajas concentraciones plasmáticas que se alcanzan tras la inhalación, se considera improbable que vayan a aparecer interacciones farmacocinéticas de importancia clínica mediadas por Aectura Breezhaler cuando se emplea en las dosis clínicas.

La coadministración por inhalación oral de indacaterol y furoato de mometasona no afectó la farmacocinética de ninguna de estas sustancias activas en estado de equilibrio.

Medicamentos que prolongan el intervalo QTc

Como sucede con otros medicamentos que contienen agonistas adrenérgicos β_2 , Aectura Breezhaler se debe administrar con cautela en pacientes que estén recibiendo inhibidores de la monoaminoxidasa, antidepresivos tricíclicos u otros medicamentos que prolongan el intervalo QT, ya que pueden verse potenciados los efectos de tales sustancias sobre el intervalo QT. Los medicamentos que prolongan el intervalo QT pueden aumentar el riesgo de arritmia ventricular.

Tratamiento hipopotasemiante

La coadministración de derivados metilxantínicos, esteroides o diuréticos que no sean ahorradores de potasio puede potenciar el posible efecto hipopotasemiante de los agonistas adrenérgicos β_2

Bloqueantes adrenérgicos β

Los bloqueantes adrenérgicos β pueden debilitar o antagonizar el efecto de los agonistas adrenérgicos β_2 . En consecuencia, no debe coadministrarse Aectura Breezhaler con bloqueantes adrenérgicos β , salvo que haya motivos muy justificados para el uso de estos. Si es preciso usarlos, deben emplearse bloqueantes adrenérgicos β cardiosselectivos, aunque deben administrarse con cautela.

Interacción con inhibidores de la CYP3A4 y la glucoproteína P

La inhibición de la CYP3A4 y la glucoproteína P (gpP) no afecta la seguridad de las dosis terapéuticas de Aectura Breezhaler.

La inhibición de los principales elementos implicados en la depuración del indacaterol (CYP3A4 y gpP) o el furoato de mometasona (CYP3A4) aumenta la exposición sistémica al indacaterol o el furoato de mometasona hasta incluso duplicarla.



Los datos acopiados con el tratamiento con indacaterol en estudios de hasta 1 año de duración en los que se administraron dosis de 600 µg indican que la magnitud del aumento de la exposición al indacaterol que se deriva de las interacciones no supone problema de seguridad alguno.

Puesto que la concentración plasmática alcanzada con la inhalación es muy baja, es improbable que aparezcan interacciones farmacológicas de importancia clínica con furoato de mometasona.

No obstante, la exposición sistémica al furoato de mometasona podría aumentar cuando se coadministran inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej., el ketoconazol, el itraconazol, el nelfinavir, el ritonavir y el cobicistat).

Otros agonistas adrenérgicos β₂ de acción prolongada

No se ha estudiado la administración simultánea de Aectura Breezhaler con otros medicamentos que contienen agonistas adrenérgicos β₂ de acción prolongada, y no se recomienda porque podría potenciar las reacciones adversas.

Poblaciones Especiales

Disfunción renal

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

No es preciso ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve o moderada. Dado que no se cuenta con datos sobre Aectura Breezhaler en sujetos con disfunción hepática severa, Aectura Breezhaler solo debe usarse en estos pacientes si el beneficio previsto compensa el riesgo.

Pacientes pediátricos (menores de 12 años)

En los pacientes pediátricos (mayores de 12 años) se puede usar Aectura Breezhaler con la misma posología que en los adultos. No se ha confirmado la seguridad ni la eficacia de Aectura Breezhaler en pacientes menores de 12 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes mayores de 65 años

Vía de administración

Para uso exclusivo por vía inhalatoria. Las cápsulas de Aectura Breezhaler no deben ingerirse.

Dosificación y grupo etario

Posología

Población destinataria general

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En los pacientes que precisen una combinación de un agonista β_2 de acción prolongada y una dosis baja de un corticoesteroide inhalado, se recomienda la inhalación del contenido de una cápsula de Atecura Breezhaler 150/80 μg una vez al día.

En los pacientes que precisen una combinación de un agonista β_2 de acción prolongada y una dosis intermedia o alta de un corticoesteroide inhalado, se recomienda la inhalación del contenido de una cápsula de Atecura Breezhaler 150/160 o 150/320 μg una vez al día.

Los pacientes suelen notar la mejoría de la función pulmonar en los 5 min posteriores a la inhalación de Atecura Breezhaler. No obstante, se debe informar al paciente de que para mantener controlados los síntomas asmáticos es necesario usar a diario el medicamento, y que dicho uso debe mantenerse aun cuando no se tengan síntomas.

La dosis máxima recomendada de Atecura Breezhaler es 150/320 μg una vez al día.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

No es preciso ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve o moderada. Dado que no se cuenta con datos sobre Atecura Breezhaler en sujetos con disfunción hepática severa, Atecura Breezhaler solo debe usarse en estos pacientes si el beneficio previsto compensa el riesgo.

Pacientes pediátricos (menores de 12 años)

En los pacientes pediátricos (mayores de 12 años) se puede usar Atecura Breezhaler con la misma posología que en los adultos. No se ha confirmado la seguridad ni la eficacia de Atecura Breezhaler en pacientes menores de 12 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes mayores de 65 años

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

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

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Inserto Versión Prospecto Internacional 5 de marzo de 2020 corr 10 de junio de 2020 allegado mediante radicado No. 20211159629
- Información para Prescribir Versión Prospecto Internacional 5 de marzo de 2020 corr 10 de junio de 2020 allegado mediante radicado No. 20211159629
- Plan de gestión de riesgos de seguridad para la UE versión 1.3
- Declaración sucinta versión 1.2 del 5 de marzo de 2020 allegado mediante radicado No. 20211159629

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia ATECTURA® BREEZHALER® (150 mcg de indacaterol en forma de acetato y 160 mcg de furoato de mometasona) con la indicación: como tratamiento antiasmático de mantenimiento en adultos y adolescentes mayores de 12 años que no están adecuadamente controlados con corticoide inhalado y agonista beta de acción corta de rescate.

La Sala llama la atención al interesado para que sea más cuidadoso con la información presentada para evaluación, teniendo en cuenta que, en el presente radicado, anexa información que no tiene relación con el trámite de la referencia.

Adicionalmente, en posología la dosis máxima recomendada debe quedar así:

La dosis máxima recomendada de Aectura Breezhaler es 150/320 µg una vez al día (la que sale por la boquilla del inhalador) es equivalente a 125 µg de indacaterol y 260 µg de furoato de mometasona.

En advertencias, en los efectos cardiovasculares de los agonistas beta debe agregar el siguiente párrafo:

Los pacientes con cardiopatía isquémica inestable, antecedentes de infarto de miocardio en los últimos 12 meses, fallo ventricular izquierdo clase III/IV de la New York Heart Association (NYHA), arritmia, hipertensión no controlada, enfermedad cerebrovascular, antecedentes de síndrome de QT largo y pacientes tratados con medicamentos empleados para prolongar el intervalo QTc se excluyeron de los estudios incluidos en el programa de desarrollo clínico de indacaterol/furoato de mometasona. Por lo tanto, los resultados en estas poblaciones se consideran como desconocidos.

En advertencias debe adicionar el siguiente apartado:

Prevención de infecciones orofaríngeas: Para reducir el riesgo de infección orofaríngea por candida, se debe indicar a los pacientes que se enjuaguen la boca o hagan gárgaras con agua sin tragarla o que se cepillen sus dientes después de inhalar la dosis prescrita.

En advertencias de efectos sistémicos de corticoides debe agregar la siguiente información:

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Los posibles efectos sistémicos incluyen Síndrome de Cushing, aspecto cushingoide, supresión suprarrenal, retraso en el crecimiento de niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas, glaucoma y más raramente, una serie de efectos psicológicos o del comportamiento que incluyen hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresividad (especialmente en niños). Por tanto, es importante que la dosis de corticoide inhalado se ajuste a la dosis más baja que mantenga un control eficaz de los síntomas. Se pueden producir alteraciones visuales con el uso sistémico y tópico (incluyendo uso intranasal, inhalado e intraocular) de corticosteroides. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe consultar con un oftalmólogo para que evalúe las posibles causas, que pueden incluir cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CRSC), que se ha notificado tras el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

3.1.4.5 ENERZAIR® BREEZHALER® 150/50/160 MCG POLVO PARA INHALACIÓN, CÁPSULA DURA

Expediente : 20208542

Radicado : 20211160943

Fecha : 12/08/2021

Interesado : NOVARTIS DE COLOMBIA S.A.,

Composición:

Cada cápsula dura contiene 150 mcg de indacaterol (en forma de acetato), 50 mcg de glicopirronio (equivalentes a 63 mcg de bromuro de glicopirronio) y 160 mcg de furoato de mometasona

Forma farmacéutica: Capsula dura

Indicaciones

Energair Breezhaler está indicado como tratamiento antiasmático de mantenimiento de administración una vez al día, así como para reducir las agudizaciones asmáticas, en adultos que no están suficientemente controlados con una combinación de mantenimiento a base de un agonista β_2 de acción prolongada y un corticoesteroide inhalado.

Contraindicaciones

Energair Breezhaler está contraindicado en los pacientes que tengan hipersensibilidad a cualquiera de las sustancias activas o excipientes.

Precauciones y Advertencias

Deterioro de la enfermedad

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



No se debe usar Enerzair Breezhaler para tratar síntomas asmáticos agudos (por ejemplo, episodios agudos de broncoespasmo), para los cuales es preciso un broncodilatador de acción rápida. El aumento del uso de broncodilatadores de acción rápida para aliviar síntomas indica un deterioro del control, en cuyo caso los pacientes deberían ser examinados por un médico.

Los pacientes no deben interrumpir el tratamiento con Enerzair Breezhaler sin supervisión médica, ya que pueden reaparecer síntomas tras dicha interrupción.

Durante el tratamiento con Enerzair Breezhaler podrían presentarse eventos adversos asmáticos y agudizaciones. Se debe pedir a los pacientes que continúen con el tratamiento, pero que acudan a consulta médica en caso de que los síntomas asmáticos sigan sin controlarse o empeoren después de comenzar el tratamiento con Enerzair Breezhaler.

Hipersensibilidad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad inmediata con la administración de Enerzair Breezhaler. Si aparecen signos indicativos de reacción alérgica —en especial, angioedema (por ejemplo, dificultad para respirar o ingerir, o hinchazón de la lengua, los labios y el rostro), urticaria o erupción cutánea—, hay que suspender de inmediato el tratamiento con Enerzair Breezhaler y sustituirlo por otro.

Broncoespasmo paradójico

Como sucede con otros tratamientos inhalados, la administración de Enerzair Breezhaler puede causar broncoespasmos paradójicos potencialmente mortales. En caso de broncoespasmo paradójico, hay que suspender de inmediato el tratamiento con Enerzair Breezhaler y sustituirlo por otro.

Efectos cardiovasculares de los agonistas β

Como sucede con otros medicamentos que contienen agonistas adrenérgicos β_2 , Enerzair Breezhaler puede dar lugar a efectos cardiovasculares (aumentos de la frecuencia cardíaca, de la tensión arterial o síntomas) de importancia clínica en algunos pacientes. Si aparecen tales efectos, es posible que haya que suspender el tratamiento.

Enerzair Breezhaler se debe usar con cautela en los pacientes que tengan trastornos cardiovasculares (enfermedad coronaria, infarto agudo de miocardio, arritmias cardíacas o hipertensión arterial), trastornos convulsivos o tirototoxicosis, así como en los pacientes que presenten una respuesta inusual a los agonistas adrenérgicos β_2 .

Aunque se ha descrito que los agonistas adrenérgicos β_2 dan lugar a alteraciones electrocardiográficas (aplanamiento de la onda T, prolongación del intervalo QT y depresión del segmento ST), se desconoce la importancia clínica de estas observaciones.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Por lo tanto, los agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada (LABA) o los productos combinados que contengan LABA, como Enerzair Breezhaler, se deben usar con precaución en pacientes con prolongación conocida o presunta del intervalo QT o que estén siendo tratados con medicamentos que afectan dicho intervalo.

Hipopotasemia con los agonistas β

Los agonistas adrenérgicos β_2 pueden provocar una hipopotasemia importante en algunos pacientes, lo que podría dar lugar a efectos adversos cardiovasculares. La disminución del potasio sérico suele ser pasajera y no requerir suplementación. En pacientes con estados severos, la hipopotasemia podría verse potenciada por la hipoxia y el tratamiento concomitante, lo que puede aumentar la propensión a las arritmias cardíacas.

En los estudios clínicos de Enerzair Breezhaler realizados con las dosis terapéuticas recomendadas no se ha observado hipopotasemia de importancia clínica.

Hiperglucemia

La inhalación de dosis altas de agonistas adrenérgicos β_2 y corticoesteroides puede dar lugar a aumentos de la glucosa plasmática. Al comienzo del tratamiento con Enerzair Breezhaler se debe vigilar más estrechamente la glucosa plasmática en los pacientes diabéticos.

Efecto anticolinérgico por el glicopirronio

Como sucede con otros medicamentos anticolinérgicos, Enerzair Breezhaler se debe usar con cautela en los pacientes que presenten glaucoma de ángulo cerrado o retención urinaria.

Se debe instruir a los pacientes sobre los signos y síntomas del glaucoma de ángulo cerrado, y se les debe indicar que suspendan el uso de Enerzair Breezhaler y se comuniquen de inmediato con su médico si aparece cualquiera de esos signos o síntomas. Pacientes con disfunción renal severa En los pacientes con disfunción renal severa (filtración glomerular estimada [FGe] inferior a 30 ml/min/1,73 m²), incluidos los que sufran una insuficiencia renal terminal que requiera diálisis, solo se debe usar Enerzair Breezhaler si los beneficios previstos compensan el riesgo

Efectos sistémicos de los corticoesteroides

Con los corticoesteroides inhalados, en especial cuando se administran en dosis altas y durante tiempos prolongados, pueden presentarse efectos sistémicos. La aparición de estos efectos es mucho menos probable que con los corticoesteroides orales, y varía de un paciente a otro y con los diferentes preparados de corticoesteroides.

Enerzair Breezhaler se debe usar con cautela en los pacientes que tengan tuberculosis pulmonar o infecciones crónicas o sin tratar.

Reacciones adversas

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Resumen del perfil toxicológico

El perfil toxicológico de Enerzair Breezhaler se determinó a partir de un estudio de fase III en el cual participaron 1233 adultos asmáticos que recibieron Enerzair Breezhaler 150/50/80 o 150/50/160 µg una vez al día durante lapsos de hasta 52 semanas.

La reacción adversa más frecuente a Enerzair Breezhaler fue la cefalea.

Reacciones adversas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas se enumeran por clase de órgano, aparato o sistema (system organ class, SOC) del MedDRA. La frecuencia de las reacciones adversas es la observada en el estudio IRIDIUM (Tabla 1). Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara (de $\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\,000$).

Tabla 1. Incidencia acumulada estimada (%) de reacciones adversas en la semana 52 del estudio IRIDIUM semana 52 del estudio IRIDIUM

Reacciones adversas	Enerzair Breezhaler		Indacaterol/furoato de mometasona		Categoría de frecuencia [teniendo en cuenta la mayor frecuencia de los dos grupos]
	150/50/80 µg una vez al día Dosis intermedia Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) N = 617	150/50/160 µg una vez al día Dosis alta Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) N = 616	150/160 µg una vez al día Dosis intermedia Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) N = 608	150/320 µg una vez al día Dosis alta Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) N = 613	
Infecciones e infestaciones					
Candidiasis* ¹	1,36 [10] (0,64; 2,56)	0,33 [2] (0,07; 1,14)	1,05 [9] (0,44; 2,18)	0,86 [5] (0,33; 1,91)	Frecuente
Infección urinaria* ²	1,57 [9] (0,78; 2,86)	3,57 [22] (2,28; 5,30)	2,23 [15] (1,25; 3,69)	2,57 [17] (1,50; 4,09)	Frecuente
Trastornos del sistema inmunitario					
Hipersensibilidad* ³	1,34 [10] (0,64; 2,54)	1,17 [8] (0,53; 2,31)	0,17 [1] (0,02; 0,94)	0,69 [4] (0,23; 1,67)	Frecuente

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Reacciones adversas	Enerzair Breezhaler		Indacaterol/furoato de mometasona		Categoría de frecuencia [teniendo en cuenta la mayor frecuencia de los dos grupos]
	150/50/80 µg una vez al día Dosis intermedia Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) N= 617	150/50/160 µg una vez al día Dosis alta Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) N= 616	150/160 µg una vez al día Dosis intermedia Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) N= 608	150/320 µg una vez al día Dosis alta Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) N= 613	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Hiper glucemia*4	0,50 [3] (0,14; 1,38)	0,68 [4] (0,23; 1,64)	0,35 [2] (0,07; 1,20)	0,50 [3] (0,14; 1,39)	Infrecuente
Trastornos del sistema nervioso					
Cefalea*5	5,20 [32] (3,59; 7,22)	4,24 [35] (2,82; 6,09)	5,95 [44] (4,21; 8,09)	4,26 [28] (2,83; 6,11)	Frecuente
Trastornos cardíacos					
Taquicardia*6	0,50 [3] (0,14; 1,38)	1,34 [8] (0,63; 2,53)	0,52 [3] (0,15; 1,45)	1,18 [8] (0,53; 2,32)	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Dolor orofaríngeo*7	2,02 [12] (1,11; 3,41)	3,02 [23] (1,86; 4,62)	1,21 [10] (0,54; 2,38)	2,07 [12] (1,13; 3,48)	Frecuente
Tos	3,24 [23] (2,02; 4,91)	4,12 [30] (2,72; 5,96)	2,43 [16] (1,39; 3,94)	1,86 [13] (0,99; 3,21)	Frecuente
Disfonía	2,15 [13] (1,21; 3,55)	3,99 [26] (2,63; 5,78)	1,53 [9] (0,76; 2,80)	1,66 [12] (0,85; 2,93)	Frecuente
Trastornos gastrointestinales					
Gastroenteritis*8	1,72 [11] (0,89; 3,05)	3,23 [22] (2,01; 4,89)	1,76 [10] (0,91; 3,11)	2,07 [13] (1,13; 3,48)	Frecuente
Boca seca*9	1,03 [6] (0,43; 2,14)	0,67 [4] (0,23; 1,62)	0,51 [4] (0,15; 1,42)	0,34 [2] (0,07; 1,17)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Erupción*10	1,01 [7] (0,42; 2,10)	0,33 [2] (0,07; 1,14)	0 [0]	0,16 [1] (0,02; 0,89)	Frecuente
Prurito*11	0,35 [3] (0,07; 1,21)	0,68 [4] (0,23; 1,65)	0,34 [2] (0,07; 1,18)	0,34 [2] (0,07; 1,17)	Infrecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Dolor musculoesquelético*12	4,99 [33] (3,42; 6,98)	3,05 [19] (1,88; 4,67)	4,69 [34] (3,17; 6,63)	3,93 [26] (2,57; 5,73)	Frecuente
Espasmos musculares	1,36 [8] (0,65; 2,58)	1,69 [11] (0,87; 2,99)	0,33 [2] (0,07; 1,13)	0,69 [5] (0,23; 1,68)	Frecuente
Trastornos renales y urinarios					

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

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





Reacciones adversas	Enerzair Breezhaler		Indacaterol/furoato de mometasona		Categoría de frecuencia [teniendo en cuenta la mayor frecuencia de los dos grupos]
	150/50/80 µg una vez al día Dosis intermedia Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) N = 617	150/50/160 µg una vez al día Dosis alta Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) N = 616	150/160 µg una vez al día Dosis intermedia Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) N = 608	150/320 µg una vez al día Dosis alta Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) N = 613	
Disuria	0,68 [4] (0,23; 1,65)	0,17 [1] (0,02; 0,92)	0 [0]	0 [0]	Infrecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					
Pirexia (fiebre)	2,07 [12] (1,13; 3,48)	2,90 [23] (1,76; 4,50)	1,79 [12] (0,92; 3,17)	1,86 [12] (0,99; 3,21)	Frecuente

*Agrupaciones de términos preferentes (*preferred terms*, PT).

1. Candidiasis oral, candidiasis orofaríngea.
2. Bacteriuria asintomática, bacteriuria, cistitis, uretritis, infección urinaria, infección viral del tracto urinario.
3. Erupción medicamentosa, hipersensibilidad al fármaco, hipersensibilidad, erupción, erupción pruriginosa, urticaria.
4. Glucosa elevada en sangre, hiperglucemia.
5. Cefalea, cefalea tensional.
6. Taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular, taquicardia.
7. Odinofagia, molestia orofaríngea, dolor orofaríngeo, irritación de garganta.
8. Gastritis crónica, enteritis, gastritis, gastroenteritis, inflamación gastrointestinal.
9. Boca seca, garganta seca.
10. Erupción medicamentosa, erupción, erupción papular, erupción pruriginosa.
11. Prurito ocular, prurito, prurito genital.
12. Dolor de espalda, dolor torácico musculoesquelético, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello

Interacciones

Interacciones vinculadas con Enerzair Breezhaler

No se llevaron a cabo estudios específicos de interacción con Enerzair Breezhaler. La información relativa a posibles interacciones se basa en las descritas para cada uno de sus tres componentes en monoterapia.

Dadas las bajas concentraciones plasmáticas que se alcanzan tras la inhalación, se considera improbable que vayan a aparecer interacciones farmacocinéticas de importancia clínica mediadas por Enerzair Breezhaler cuando se emplea en las dosis clínicas.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La coadministración por inhalación oral de indacaterol, glicopirronio y furoato de mometasona no afectó la farmacocinética de ninguna de estas sustancias activas en estado de equilibrio.

Medicamentos que prolongan el intervalo QTc

Como sucede con otros medicamentos que contienen agonistas adrenérgicos β_2 , Enerzair Breezhaler se debe administrar con cautela en pacientes que estén recibiendo inhibidores de la monoaminoxidasa, antidepresivos tricíclicos u otros medicamentos que prolongan el intervalo QT, ya que pueden verse potenciados los efectos de tales sustancias sobre el intervalo QT. Los medicamentos que prolongan el intervalo QT pueden aumentar el riesgo de arritmia ventricular.

Tratamiento hipopotasemiante

La coadministración de derivados metilxantínicos, esteroides o diuréticos que no sean ahorradores de potasio puede potenciar el posible efecto hipopotasemiante de los agonistas adrenérgicos β_2 .

Bloqueantes adrenérgicos β

Los bloqueantes adrenérgicos β pueden debilitar o antagonizar el efecto de los agonistas adrenérgicos β_2 . En consecuencia, no debe coadministrarse Enerzair Breezhaler con bloqueantes adrenérgicos β , salvo que haya motivos muy justificados para el uso de estos. Si es preciso usarlos, deben emplearse bloqueantes adrenérgicos β cardioselectivos, aunque deben administrarse con cautela.

Interacción con inhibidores de la CYP3A4 y la glucoproteína P

La inhibición de la CYP3A4 y la glucoproteína P (gpP) no afecta la seguridad de las dosis terapéuticas de Enerzair Breezhaler.

La inhibición de los principales elementos implicados en la depuración del indacaterol (CYP3A4 y gpP) o el furoato de mometasona (CYP3A4) aumenta la exposición sistémica al indacaterol o el furoato de mometasona hasta incluso duplicarla.

Los datos acopiados con el tratamiento con indacaterol en estudios de hasta 1 año de duración en los que se administraron dosis de 600 μg indican que la magnitud del aumento de la exposición al indacaterol que se deriva de las interacciones no supone problema de seguridad alguno.

Puesto que la concentración plasmática alcanzada con la inhalación es muy baja, es improbable que aparezcan interacciones farmacológicas de importancia clínica con el furoato de mometasona. No obstante, la exposición sistémica al furoato de mometasona

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



podría aumentar cuando se coadministran inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej., el ketoconazol, el itraconazol, el nelfinavir, el ritonavir y el cobicistat).

Cimetidina u otros inhibidores del transporte de cationes orgánicos

En un estudio clínico realizado con voluntarios sanos, la cimetidina —un inhibidor del transporte de cationes orgánicos que se considera que contribuye a la excreción renal del glicopirronio— aumentó un 22% la exposición total (AUC) al glicopirronio y disminuyó su depuración renal un 23%. Dada la magnitud de estas alteraciones, no se prevé que aparezcan interacciones farmacológicas de importancia clínica cuando se coadministre el glicopirronio con cimetidina u otros inhibidores del transporte de cationes orgánicos.

Otros antimuscarínicos de acción prolongada y agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada

No se ha estudiado la administración simultánea de Enerzair Breezhaler con otros medicamentos que contienen antagonistas muscarínicos de acción prolongada o agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada, y no se recomienda porque podría potenciar las reacciones adversas.

Poblaciones Especiales

Disfunción renal

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve o moderada. En los pacientes con disfunción renal severa o insuficiencia renal terminal que requieren diálisis, solo se debe usar Enerzair Breezhaler si los beneficios previstos compensan el riesgo.

Disfunción hepática

No es preciso ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve o moderada. Dado que no se cuenta con datos sobre Enerzair Breezhaler en sujetos con disfunción hepática severa, Enerzair Breezhaler solo debe usarse en estos pacientes si el beneficio previsto compensa el riesgo.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se ha confirmado la seguridad ni la eficacia de Enerzair Breezhaler en pacientes menores de 18 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes mayores de 65 años

Vía de administración: Para uso exclusivo por vía inhalatoria. Las cápsulas de Enerzair Breezhaler no deben ingerirse.

Dosificación y grupo etario

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Posología

Población destinataria general

En los pacientes que no estén suficientemente controlados con una combinación de un agonista β_2 de acción prolongada y un corticoesteroide inhalado, se recomienda la inhalación del contenido de una cápsula de Enerzair Breezhaler 150/50/80 o 150/50/160 μg una vez al día.

Los pacientes suelen notar la mejoría de la función pulmonar en los 5 min posteriores a la inhalación de Enerzair Breezhaler. No obstante, se debe informar al paciente de que para mantener controlados los síntomas asmáticos es necesario usar a diario el medicamento, y que dicho uso debe mantenerse aun cuando no se tengan síntomas. La dosis máxima recomendada de Enerzair Breezhaler es 150/50/160 μg una vez al día.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de nueva asociación
- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica
- Evaluación farmacológica de nueva concentración
- Inserto Versión Prospecto Internacional 11 de marzo de 2021 allegado mediante radicado 20211160943
- Información para prescribir Versión Prospecto Internacional 11 de marzo de 2021 allegado mediante radicado 20211160943
- Plan de gestión de riesgos de seguridad para la UE versión 1.3 allegado mediante radicado 20211160943
- Declaración sucinta versión 1.3 del 11 de marzo de 2021 allegado mediante radicado 20211160943

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

3.1.4.6 ENERZAIR® BREEZHALER® 150/50/80 MCG POLVO PARA INHALACIÓN, CÁPSULA DURA

Expediente : 20208536

Radicado : 20211160904

Fecha : 12/08/2021

Interesado : NOVARTIS DE COLOMBIA S.A.,

Composición:

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Cada cápsula contiene 150 mcg de indacaterol (en forma de acetato), 50 mcg de glicopirronio (equivalentes a 63 mcg de bromuro de glicopirronio) y 80 mcg de furoato de mometasona

Forma farmacéutica: capsula dura

Indicaciones

Energair Breezhaler está indicado como tratamiento antiasmático de mantenimiento de administración una vez al día, así como para reducir las agudizaciones asmáticas, en adultos que no están suficientemente controlados con una combinación de mantenimiento a base de un agonista β_2 de acción prolongada y un corticoesteroide inhalado

Contraindicaciones

Energair Breezhaler está contraindicado en los pacientes que tengan hipersensibilidad a cualquiera de las sustancias activas o excipientes

Precauciones y Advertencias

Deterioro de la enfermedad

No se debe usar Energair Breezhaler para tratar síntomas asmáticos agudos (por ejemplo, episodios agudos de broncoespasmo), para los cuales es preciso un broncodilatador de acción rápida. El aumento del uso de broncodilatadores de acción rápida para aliviar síntomas indica un deterioro del control, en cuyo caso los pacientes deberían ser examinados por un médico.

Los pacientes no deben interrumpir el tratamiento con Energair Breezhaler sin supervisión médica, ya que pueden reaparecer síntomas tras dicha interrupción.

Durante el tratamiento con Energair Breezhaler podrían presentarse eventos adversos asmáticos y agudizaciones. Se debe pedir a los pacientes que continúen con el tratamiento, pero que acudan a consulta médica en caso de que los síntomas asmáticos sigan sin controlarse o empeoren después de comenzar el tratamiento con Energair Breezhaler.

Hipersensibilidad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad inmediata con la administración de Energair Breezhaler. Si aparecen signos indicativos de reacción alérgica —en especial, angioedema (por ejemplo, dificultad para respirar o ingerir, o hinchazón de la lengua, los labios y el rostro), urticaria o erupción cutánea—, hay que suspender de inmediato el tratamiento con Energair Breezhaler y sustituirlo por otro.

Broncoespasmo paradójico

Como sucede con otros tratamientos inhalados, la administración de Energair Breezhaler puede causar broncoespasmos paradójicos potencialmente mortales. En caso de

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



broncoespasmo paradójico, hay que suspender de inmediato el tratamiento con Enerzair Breezhaler y sustituirlo por otro.

Efectos cardiovasculares de los agonistas β

Como sucede con otros medicamentos que contienen agonistas adrenérgicos β_2 , Enerzair Breezhaler puede dar lugar a efectos cardiovasculares (aumentos de la frecuencia cardíaca, de la tensión arterial o síntomas) de importancia clínica en algunos pacientes. Si aparecen tales efectos, es posible que haya que suspender el tratamiento.

Enerzair Breezhaler se debe usar con cautela en los pacientes que tengan trastornos cardiovasculares (enfermedad coronaria, infarto agudo de miocardio, arritmias cardíacas o hipertensión arterial), trastornos convulsivos o tirotoxicosis, así como en los pacientes que presenten una respuesta inusual a los agonistas adrenérgicos β_2 .

Aunque se ha descrito que los agonistas adrenérgicos β_2 dan lugar a alteraciones electrocardiográficas (aplanamiento de la onda T, prolongación del intervalo QT y depresión del segmento ST), se desconoce la importancia clínica de estas observaciones.

Por lo tanto, los agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada (LABA) o los productos combinados que contengan LABA, como Enerzair Breezhaler, se deben usar con precaución en pacientes con prolongación conocida o presunta del intervalo QT o que estén siendo tratados con medicamentos que afectan dicho intervalo.

Hipopotasemia con los agonistas β

Los agonistas adrenérgicos β_2 pueden provocar una hipopotasemia importante en algunos pacientes, lo que podría dar lugar a efectos adversos cardiovasculares. La disminución del potasio sérico suele ser pasajera y no requerir suplementación. En pacientes con estados severos, la hipopotasemia podría verse potenciada por la hipoxia y el tratamiento concomitante, lo que puede aumentar la propensión a las arritmias cardíacas.

En los estudios clínicos de Enerzair Breezhaler realizados con las dosis terapéuticas recomendadas no se ha observado hipopotasemia de importancia clínica.

Hiperglucemia

La inhalación de dosis altas de agonistas adrenérgicos β_2 y corticoesteroides puede dar lugar a aumentos de la glucosa plasmática. Al comienzo del tratamiento con Enerzair Breezhaler se debe vigilar más estrechamente la glucosa plasmática en los pacientes diabéticos.

Efecto anticolinérgico por el glicopirronio

Como sucede con otros medicamentos anticolinérgicos, Enerzair Breezhaler se debe usar con cautela en los pacientes que presenten glaucoma de ángulo cerrado o retención urinaria. Se debe instruir a los pacientes sobre los signos y síntomas del glaucoma de ángulo cerrado, y se les debe indicar que suspendan el uso de Enerzair Breezhaler y se comuniquen de inmediato con su médico si aparece cualquiera de esos signos o síntomas.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Pacientes con disfunción renal severa

En los pacientes con disfunción renal severa (filtración glomerular estimada [FGe] inferior a 30 ml/min/1,73 m²), incluidos los que sufran una insuficiencia renal terminal que requiera diálisis, solo se debe usar Enerzair Breezhaler si los beneficios previstos compensan el riesgo.

Efectos sistémicos de los corticoesteroides

Con los corticoesteroides inhalados, en especial cuando se administran en dosis altas y durante tiempos prolongados, pueden presentarse efectos sistémicos. La aparición de estos efectos es mucho menos probable que con los corticoesteroides orales, y varía de un paciente a otro y con los diferentes preparados de corticoesteroides.

Enerzair Breezhaler se debe usar con cautela en los pacientes que tengan tuberculosis pulmonar o infecciones crónicas o sin tratar.

Reacciones adversas

Resumen del perfil toxicológico

El perfil toxicológico de Enerzair Breezhaler se determinó a partir de un estudio de fase III en el cual participaron 1233 adultos asmáticos que recibieron Enerzair Breezhaler 150/50/80 o 150/50/160 µg una vez al día durante lapsos de hasta 52 semanas.

La reacción adversa más frecuente a Enerzair Breezhaler fue la cefalea.

Reacciones adversas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas se enumeran por clase de órgano, aparato o sistema (system organ class, SOC) del MedDRA. La frecuencia de las reacciones adversas es la observada en el estudio IRIDIUM (Tabla 1). Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 1 Incidencia acumulada estimada (%) de reacciones adversas en la semana 52 del estudio IRIDIUM



Reacciones adversas	Enerzair Breezhaler		Indacaterol/furoato de mometasona		Categoría de frecuencia [teniendo en cuenta la mayor frecuencia de los dos grupos]
	150/50/80 µg una vez al día Dosis intermedia Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) N = 617	150/50/160 µg una vez al día Dosis alta Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) N = 616	150/160 µg una vez al día Dosis intermedia Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) N = 608	150/320 µg una vez al día Dosis alta Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) N = 613	
Infecciones e infestaciones					
Candidiasis* ¹	1,36 [10] (0,64; 2,56)	0,33 [2] (0,07; 1,14)	1,05 [9] (0,44; 2,18)	0,86 [5] (0,33; 1,91)	Frecuente
Infección urinaria* ²	1,57 [9] (0,78; 2,86)	3,57 [22] (2,28; 5,30)	2,23 [15] (1,25; 3,69)	2,57 [17] (1,50; 4,09)	Frecuente
Trastornos del sistema inmunitario					
Hipersensibilidad* ³	1,34 [10] (0,64; 2,54)	1,17 [8] (0,53; 2,31)	0,17 [1] (0,02; 0,94)	0,69 [4] (0,23; 1,67)	Frecuente

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Enerzair Breezhaler		Indacaterol/furoato de mometasona		Categoría de frecuencia [teniendo en cuenta la mayor frecuencia de los dos grupos]
	150/50/80 µg una vez al día Dosis intermedia Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) N = 617	150/50/160 µg una vez al día Dosis alta Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) N = 616	150/160 µg una vez al día Dosis intermedia Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) N = 608	150/320 µg una vez al día Dosis alta Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) N = 613	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Hiper glucemia*4	0,50 [3] (0,14; 1,38)	0,68 [4] (0,23; 1,64)	0,35 [2] (0,07; 1,20)	0,50 [3] (0,14; 1,39)	Infrecuente
Trastornos del sistema nervioso					
Cefalea*5	5,20 [32] (3,59; 7,22)	4,24 [35] (2,82; 6,09)	5,95 [44] (4,21; 8,09)	4,26 [28] (2,83; 6,11)	Frecuente
Trastornos cardíacos					
Taquicardia*6	0,50 [3] (0,14; 1,38)	1,34 [8] (0,63; 2,53)	0,52 [3] (0,15; 1,45)	1,18 [8] (0,53; 2,32)	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Dolor orofaríngeo*7	2,02 [12] (1,11; 3,41)	3,02 [23] (1,86; 4,62)	1,21 [10] (0,54; 2,38)	2,07 [12] (1,13; 3,48)	Frecuente
Tos	3,24 [23] (2,02; 4,91)	4,12 [30] (2,72; 5,96)	2,43 [16] (1,39; 3,94)	1,86 [13] (0,99; 3,21)	Frecuente
Disfonía	2,15 [13] (1,21; 3,55)	3,99 [26] (2,63; 5,78)	1,53 [9] (0,76; 2,80)	1,66 [12] (0,85; 2,93)	Frecuente
Trastornos gastrointestinales					
Gastroenteritis*8	1,72 [11] (0,89; 3,05)	3,23 [22] (2,01; 4,89)	1,76 [10] (0,91; 3,11)	2,07 [13] (1,13; 3,48)	Frecuente
Boca seca*9	1,03 [6] (0,43; 2,14)	0,67 [4] (0,23; 1,62)	0,51 [4] (0,15; 1,42)	0,34 [2] (0,07; 1,17)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Erupción*10	1,01 [7] (0,42; 2,10)	0,33 [2] (0,07; 1,14)	0 [0]	0,16 [1] (0,02; 0,89)	Frecuente
Prurito*11	0,35 [3] (0,07; 1,21)	0,68 [4] (0,23; 1,65)	0,34 [2] (0,07; 1,18)	0,34 [2] (0,07; 1,17)	Infrecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Dolor musculoesquelético*12	4,99 [33] (3,42; 6,98)	3,05 [19] (1,88; 4,67)	4,69 [34] (3,17; 6,63)	3,93 [26] (2,57; 5,73)	Frecuente
Espasmos musculares	1,36 [8] (0,65; 2,58)	1,69 [11] (0,87; 2,99)	0,33 [2] (0,07; 1,13)	0,69 [5] (0,23; 1,68)	Frecuente
Trastornos renales y urinarios					

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Enerzair Breezhaler		Indacaterol/furoato de mometasona		Categoría de frecuencia [teniendo en cuenta la mayor frecuencia de los dos grupos]
	150/50/80 µg una vez al día Dosis intermedia Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) N= 617	150/50/160 µg una vez al día Dosis alta Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) N= 616	150/160 µg una vez al día Dosis intermedia Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) N= 608	150/320 µg una vez al día Dosis alta Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) N= 613	
Disuria	0,68 [4] (0,23; 1,65)	0,17 [1] (0,02; 0,92)	0 [0]	0 [0]	Infrecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					
Pirexia (fiebre)	2,07 [12] (1,13; 3,48)	2,90 [23] (1,76; 4,50)	1,79 [12] (0,92; 3,17)	1,86 [12] (0,99; 3,21)	Frecuente

*Agrupaciones de términos preferentes (preferred terms, PT).

1. Candidiasis oral, candidiasis orofaríngea.
2. Bacteriuria asintomática, bacteriuria, cistitis, uretritis, infección urinaria, infección viral del tracto urinario.
3. Erupción medicamentosa, hipersensibilidad al fármaco, hipersensibilidad, erupción, erupción pruriginosa, urticaria.
4. Glucosa elevada en sangre, hiperglucemia.
5. Cefalea, cefalea tensional.
6. Taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular, taquicardia.
7. Odinofagia, molestia orofaríngea, dolor orofaríngeo, irritación de garganta.
8. Gastritis crónica, enteritis, gastritis, gastroenteritis, inflamación gastrointestinal.
9. Boca seca, garganta seca.
10. Erupción medicamentosa, erupción, erupción papular, erupción pruriginosa.
11. Prurito ocular, prurito, prurito genital.
12. Dolor de espalda, dolor torácico musculoesquelético, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello.

Interacciones

Interacciones vinculadas con Enerzair Breezhaler No se llevaron a cabo estudios específicos de interacción con Enerzair Breezhaler. La información relativa a posibles interacciones se basa en las descritas para cada uno de sus tres componentes en monoterapia.

Dadas las bajas concentraciones plasmáticas que se alcanzan tras la inhalación, se considera improbable que vayan a aparecer interacciones farmacocinéticas de importancia clínica mediadas por Enerzair Breezhaler cuando se emplea en las dosis clínicas.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La coadministración por inhalación oral de indacaterol, glicopirronio y furoato de mometasona no afectó la farmacocinética de ninguna de estas sustancias activas en estado de equilibrio.

Medicamentos que prolongan el intervalo QTc

Como sucede con otros medicamentos que contienen agonistas adrenérgicos β_2 , Enerzair Breezhaler se debe administrar con cautela en pacientes que estén recibiendo inhibidores de la monoaminoxidasa, antidepresivos tricíclicos u otros medicamentos que prolongan el intervalo QT, ya que pueden verse potenciados los efectos de tales sustancias sobre el intervalo QT. Los medicamentos que prolongan el intervalo QT pueden aumentar el riesgo de arritmia ventricular.

Tratamiento hipopotasemiante

La coadministración de derivados metilxantínicos, esteroides o diuréticos que no sean ahorradores de potasio puede potenciar el posible efecto hipopotasemiante de los agonistas adrenérgicos β_2 .

Bloqueantes adrenérgicos β

Los bloqueantes adrenérgicos β pueden debilitar o antagonizar el efecto de los agonistas adrenérgicos β_2 . En consecuencia, no debe coadministrarse Enerzair Breezhaler con bloqueantes adrenérgicos β , salvo que haya motivos muy justificados para el uso de estos. Si es preciso usarlos, deben emplearse bloqueantes adrenérgicos β cardiosselectivos, aunque deben administrarse con cautela.

Interacción con inhibidores de la CYP3A4 y la glucoproteína P

La inhibición de la CYP3A4 y la glucoproteína P (gpP) no afecta la seguridad de las dosis terapéuticas de Enerzair Breezhaler.

La inhibición de los principales elementos implicados en la depuración del indacaterol (CYP3A4 y gpP) o el furoato de mometasona (CYP3A4) aumenta la exposición sistémica al indacaterol o el furoato de mometasona hasta incluso duplicarla.

Los datos acopiados con el tratamiento con indacaterol en estudios de hasta 1 año de duración en los que se administraron dosis de 600 μg indican que la magnitud del aumento de la exposición al indacaterol que se deriva de las interacciones no supone problema de seguridad alguno.

Puesto que la concentración plasmática alcanzada con la inhalación es muy baja, es improbable que aparezcan interacciones farmacológicas de importancia clínica con el furoato de mometasona. No obstante, la exposición sistémica al furoato de mometasona podría aumentar cuando se coadministran inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej., el ketoconazol, el itraconazol, el nelfinavir, el ritonavir y el cobicistat).

Cimetidina u otros inhibidores del transporte de cationes orgánicos

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En un estudio clínico realizado con voluntarios sanos, la cimetidina —un inhibidor del transporte de cationes orgánicos que se considera que contribuye a la excreción renal del glicopirronio— aumentó un 22% la exposición total (AUC) al glicopirronio y disminuyó su depuración renal un 23%. Dada la magnitud de estas alteraciones, no se prevé que aparezcan interacciones farmacológicas de importancia clínica cuando se coadministre el glicopirronio con cimetidina u otros inhibidores del transporte de cationes orgánicos.

Otros antimuscarínicos de acción prolongada y agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada

No se ha estudiado la administración simultánea de Enerzair Breezhaler con otros medicamentos que contienen antagonistas muscarínicos de acción prolongada o agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada, y no se recomienda porque podría potenciar las reacciones adversas.

Poblaciones Especiales

Disfunción renal

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve o moderada. En los pacientes con disfunción renal severa o insuficiencia renal terminal que requieren diálisis, solo se debe usar Enerzair Breezhaler si los beneficios previstos compensan el riesgo.

Disfunción hepática

No es preciso ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve o moderada. Dado que no se cuenta con datos sobre Enerzair Breezhaler en sujetos con disfunción hepática severa, Enerzair Breezhaler solo debe usarse en estos pacientes si el beneficio previsto compensa el riesgo.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se ha confirmado la seguridad ni la eficacia de Enerzair Breezhaler en pacientes menores de 18 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes mayores de 65 años

Vía de administración: Para uso exclusivo por vía inhalatoria. Las cápsulas de Enerzair Breezhaler no deben ingerirse.

Dosificación y grupo etario

Posología

Población destinataria general

En los pacientes que no estén suficientemente controlados con una combinación de un agonista β_2 de acción prolongada y un corticoesteroide inhalado, se recomienda la

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

inalación del contenido de una cápsula de Enerzair Breezhaler 150/50/80 o 150/50/160 µg una vez al día.

Los pacientes suelen notar la mejoría de la función pulmonar en los 5 min posteriores a la inhalación de Enerzair Breezhaler. No obstante, se debe informar al paciente de que para mantener controlados los síntomas asmáticos es necesario usar a diario el medicamento, y que dicho uso debe mantenerse aun cuando no se tengan síntomas. La dosis máxima recomendada de Enerzair Breezhaler es 150/50/160 µg una vez al día.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de nueva asociación
- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica
- Evaluación farmacológica de nueva concentración
- Inserto Versión prospecto Internacional 11 de marzo de 2021 allegado mediante radicado 20211160904
- Información para prescribir versión Prospecto Internacional 11 de marzo de 2021 allegado mediante radicado 20211160904
- Plan de Gestión de Riesgo para la UE versión 1.3 allegado mediante radicado 20211160904
- Declaración sucinta versión 1.3 del 11 de marzo de 2021allegada mediante radicado 20211160904

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

3.1.4.7 ATECTURA® BREEZHALER® 150/320 MCG POLVO PARA INHALACIÓN. CÁPSULA DURA

Expediente : 20209068
Radicado : 20211165706
Fecha : 19/08/2021
Interesado : NOVARTIS DE COLOMBIA S.A.

Composición:
Cada cápsula contiene 150 mcg de indacaterol (en forma de acetato), y 320 mcg de furoato de mometasona

Forma farmacéutica: cápsula dura

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Indicaciones

Aectura Breezhaler está indicado como tratamiento antiasmático de mantenimiento, de administración una vez al día, en adultos y adolescentes mayores de 12 años en los que corresponda usar una combinación de un agonista β_2 de efecto prolongado y un corticoesteroide inhalado:

- Pacientes que no están suficientemente controlados con corticoesteroides inhalados o
- Pacientes que no están suficientemente controlados con un agonista β_2 de acción prolongada y dosis bajas de corticoesteroides inhalados

Contraindicaciones

Aectura Breezhaler está contraindicado en los pacientes que tengan hipersensibilidad a cualquiera de las sustancias activas o excipientes.

Precauciones y Advertencias

Deterioro de la enfermedad

No se debe usar Aectura Breezhaler para tratar síntomas asmáticos agudos (por ejemplo, episodios agudos de broncoespasmo), para los cuales es preciso un broncodilatador de acción rápida. El aumento del uso de broncodilatadores de acción rápida para aliviar síntomas indica un deterioro del control, en cuyo caso los pacientes deberían ser examinados por un médico.

Los pacientes no deben interrumpir el tratamiento con Aectura Breezhaler sin supervisión médica, ya que pueden reaparecer síntomas tras dicha interrupción.

Durante el tratamiento con Aectura Breezhaler podrían presentarse eventos adversos asmáticos y agudizaciones. Se debe pedir a los pacientes que continúen con el tratamiento, pero que acudan a consulta médica en caso de que los síntomas asmáticos sigan sin controlarse o empeoren después de comenzar el tratamiento con Aectura Breezhaler.

Hipersensibilidad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad inmediata con la administración de Aectura Breezhaler. Si aparecen signos indicativos de reacción alérgica —en especial, angioedema (por ejemplo, dificultad para respirar o ingerir, o hinchazón de la lengua, los labios y el rostro), urticaria o erupción cutánea—, hay que suspender de inmediato el tratamiento con Aectura Breezhaler y sustituirlo por otro.

Broncoespasmo paradójico

Como sucede con otros tratamientos inhalados, la administración de Aectura Breezhaler puede causar broncoespasmos paradójicos potencialmente mortales. En caso de

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



broncoespasmo paradójico, hay que suspender de inmediato el tratamiento con Ateectura Breezhaler y sustituirlo por otro.

Efectos cardiovasculares de los agonistas β

Como sucede con otros medicamentos que contienen agonistas adrenérgicos β_2 , Ateectura Breezhaler puede dar lugar a efectos cardiovasculares (aumentos de la frecuencia cardíaca, de la tensión arterial o síntomas) de importancia clínica en algunos pacientes. Si aparecen tales efectos, es posible que haya que suspender el tratamiento.

Ateectura Breezhaler se debe usar con cautela en los pacientes que tengan trastornos cardiovasculares (enfermedad coronaria, infarto agudo de miocardio, arritmias cardíacas o hipertensión arterial), trastornos convulsivos o tirotoxicosis, así como en los pacientes que presenten una respuesta inusual a los agonistas adrenérgicos β_2 .

Aunque se ha descrito que los agonistas adrenérgicos β_2 dan lugar a alteraciones electrocardiográficas (aplanamiento de la onda T, prolongación del intervalo QT y depresión del segmento ST), se desconoce la importancia clínica de estas observaciones.

Por lo tanto, los agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada (LABA) o los productos combinados que contengan LABA, como Ateectura Breezhaler, se deben usar con precaución en pacientes con prolongación conocida o presunta del intervalo QT o que estén siendo tratados con medicamentos que afectan dicho intervalo.

Hipopotasemia con los agonistas β

Los agonistas adrenérgicos β_2 pueden provocar una hipopotasemia importante en algunos pacientes, lo que podría dar lugar a efectos adversos cardiovasculares. La disminución del potasio sérico suele ser pasajera y no requerir suplementación. En pacientes con estados severos, la hipopotasemia podría verse potenciada por la hipoxia y el tratamiento concomitante, lo que puede aumentar la propensión a las arritmias cardíacas.

En los estudios clínicos de Ateectura Breezhaler realizados con las dosis terapéuticas recomendadas no se ha observado hipopotasemia de importancia clínica.

Hiperglucemia

La inhalación de dosis altas de agonistas adrenérgicos β_2 y corticoesteroides puede dar lugar a aumentos de la glucosa plasmática. Al comienzo del tratamiento con Ateectura Breezhaler se debe vigilar más estrechamente la glucosa plasmática en los pacientes diabéticos.

Efectos sistémicos de los corticoesteroides

Con los corticoesteroides inhalados, en especial cuando se administran en dosis altas y durante tiempos prolongados, pueden presentarse efectos sistémicos. La aparición de estos efectos es mucho menos probable que con los corticoesteroides orales, y varía de un paciente a otro y con los diferentes preparados de corticoesteroides.



Aectura Breezhaler se debe usar con cautela en los pacientes que tengan tuberculosis pulmonar o infecciones crónicas o sin tratar.

Reacciones adversas

Resumen del perfil toxicológico

El perfil toxicológico de Aectura Breezhaler se determinó a partir de los datos de seguridad de tres estudios de fase III en los cuales participaron 2497 pacientes asmáticos adultos o adolescentes que recibieron Aectura Breezhaler 150/80, 150/160 o 150/320 µg una vez al día durante lapsos de hasta 52 semanas.

La reacción adversa más frecuente a Aectura Breezhaler fue la cefalea.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas se enumeran por clase de órgano, aparato o sistema (system organ class, SOC) del MedDRA. La frecuencia de las reacciones adversas es la observada en el estudio clínico PALLADIUM de 52 semanas (Tabla 1). En otro estudio clínico de 12 semanas (QUARTZ) se observó un perfil de eventos parecido, aunque no se observaron eventos de angioedema, mialgia, erupción ni taquicardia. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 1 Incidencia acumulada estimada (%) de reacciones adversas en la semana 52 del estudio PALLADIUM*



Reacciones adversas	Aetectura Breezhaler		Furoato de mometasona		Categoría de frecuencia [teniendo en cuenta la mayor frecuencia de los dos grupos]
	150/160 µg una vez al día	150/320 µg una vez al día	400 µg una vez al día	400 µg dos veces al día	
	Dosis intermedia	Dosis alta	Dosis intermedia	Dosis alta	
	Tasa (%) [cantidad de eventos]	Tasa (%) [cantidad de eventos]	Tasa (%) [cantidad de eventos]	Tasa (%) [cantidad de eventos]	
	(IC del 95%) N= 437	(IC del 95%) N= 443	(IC del 95%) N= 443	(IC del 95%) N= 440	
Infecciones e infestaciones					
Candidiasis*1	0,48 [2] (0,10; 1,63)	0,25 [1] (0,02; 1,34)	1,25 [5] (0,48; 2,75)	0,71 [5] (0,20; 1,94)	Infrecuente
Trastornos del sistema inmunitario					
Hipersensibilidad*2	1,20 [6] (0,46; 2,64)	1,88 [8] (0,89; 3,53)	2,26 [10] (1,12; 4,10)	0 [0]	Frecuente
Angioedema*3	0,47 [2] (0,10; 1,58)	0 [0]	0,48 [2] (0,10; 1,62)	0,48 [2] (0,10; 1,62)	Infrecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Hiper glucemia*4	0,98 [4] (0,33; 2,36)	0,97 [5] (0,33; 2,33)	1,52 [6] (0,63; 3,13)	0,23 [1] (0,02; 1,21)	Infrecuente

Reacciones adversas	Atecura Breezhaler		Furoato de mometasona		Categoría de frecuencia [teniendo en cuenta la mayor frecuencia de los dos grupos]
	150/160 µg una vez al día Dosis intermedia Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) N = 437	150/320 µg una vez al día Dosis alta Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) N = 443	400 µg una vez al día Dosis intermedia Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) N = 443	400 µg dos veces al día Dosis alta Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) N = 440	
Trastornos del sistema nervioso					
Cefalea ^{*5}	5,29 [25] (3,42; 7,73)	6,22 [39] (4,18; 8,82)	5,84 [33] (3,85; 8,40)	5,75 [37] (3,79; 8,27)	Frecuente
Trastornos cardíacos					
Taquicardia ^{*6}	0,23 [1] (0,02; 1,25)	0,73 [3] (0,21; 2,00)	0,25 [1] (0,02; 1,31)	0,25 [1] (0,02; 1,32)	Infrecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Dolor orofaríngeo ^{*7}	1,92 [9] (0,91; 3,60)	3,11 [14] (1,74; 5,10)	2,87 [14] (1,57; 4,81)	2,41 [10] (1,24; 4,24)	Frecuente
Disfonia	1,64 [7] (0,73; 3,22)	1,86 [9] (0,88; 3,49)	0,69 [3] (0,19; 1,88)	0,68 [4] (0,19; 1,88)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Erupción ^{*8}	0 [0]	0,93 [4] (0,31; 2,23)	0,51 [2] (0,10; 1,71)	0 [0]	Infrecuente
Prurito ^{*9}	0,25 [1] (0,02; 1,32)	0,48 [2] (0,10; 1,62)	0,71 [3] (0,20; 1,96)	0 [0]	Infrecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Dolor musculoesquelético ^{*10}	4,53 [24] (2,83; 6,83)	2,65 [11] (1,41; 4,54)	2,16 [9] (1,07; 3,91)	2,62 [17] (1,39; 4,50)	Frecuente
Espasmos musculares	0,47 [2] (0,10; 1,58)	0,47 [2] (0,10; 1,57)	0 [0]	0,72 [3] (0,20; 1,96)	Infrecuente

*Indica un agrupamiento de los términos preferentes (PT) observados en los tres estudios de fase III.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



1. Candidiasis oral, candidiasis orofaríngea.
2. Erupción medicamentosa, hipersensibilidad al fármaco, hipersensibilidad, erupción, erupción eritematosa, erupción pruriginosa, urticaria.
3. Edema alérgico, angioedema, hinchazón periorbitaria, hinchazón del párpado.
4. Glucosa elevada en sangre, hiperglucemia.
5. Cefalea, cefalea tensional.
6. Frecuencia cardíaca aumentada, taquicardia, taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular.
7. Dolor oral, molestia orofaríngea, dolor orofaríngeo, irritación de garganta, odinofagia.
8. Erupción medicamentosa, erupción, erupción eritematosa, erupción pruriginosa.
9. Prurito anal, prurito ocular, prurito nasal, prurito, prurito genital.
10. Dolor de espalda, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor torácico musculoesquelético.

Interacciones

Interacciones vinculadas con Ateectura Breezhaler

No se llevaron a cabo estudios específicos de interacción con Ateectura Breezhaler. La información relativa a posibles interacciones se basa en las descritas para cada uno de sus componentes en monoterapia.

Dadas las bajas concentraciones plasmáticas que se alcanzan tras la inhalación, se considera improbable que vayan a aparecer interacciones farmacocinéticas de importancia clínica mediadas por Ateectura Breezhaler cuando se emplea en las dosis clínicas.

La coadministración por inhalación oral de indacaterol y furoato de mometasona no afectó la farmacocinética de ninguna de estas sustancias activas en estado de equilibrio.

Medicamentos que prolongan el intervalo QTc

Como sucede con otros medicamentos que contienen agonistas adrenérgicos β_2 , Ateectura Breezhaler se debe administrar con cautela en pacientes que estén recibiendo inhibidores de la monoaminoxidasa, antidepresivos tricíclicos u otros medicamentos que prolongan el intervalo QT, ya que pueden verse potenciados los efectos de tales sustancias sobre el intervalo QT. Los medicamentos que prolongan el intervalo QT pueden aumentar el riesgo de arritmia ventricular.

Tratamiento hipopotasemiante

La coadministración de derivados metilxantínicos, esteroides o diuréticos que no sean ahorradores de potasio puede potenciar el posible efecto hipopotasemiante de los agonistas adrenérgicos β_2 .

Bloqueantes adrenérgicos β

Los bloqueantes adrenérgicos β pueden debilitar o antagonizar el efecto de los agonistas adrenérgicos β_2 . En consecuencia, no debe coadministrarse Ateectura Breezhaler

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



con bloqueantes adrenérgicos β , salvo que haya motivos muy justificados para el uso de estos. Si es preciso usarlos, deben emplearse bloqueantes adrenérgicos β cardioselectivos, aunque deben administrarse con cautela.

Interacción con inhibidores de la CYP3A4 y la glucoproteína P

La inhibición de la CYP3A4 y la glucoproteína P (gpP) no afecta la seguridad de las dosis terapéuticas de Aectura Breezhaler.

La inhibición de los principales elementos implicados en la depuración del indacaterol (CYP3A4 y gpP) o el furoato de mometasona (CYP3A4) aumenta la exposición sistémica al indacaterol o el furoato de mometasona hasta incluso duplicarla.

Los datos acopiados con el tratamiento con indacaterol en estudios de hasta 1 año de duración en los que se administraron dosis de 600 μg indican que la magnitud del aumento de la exposición al indacaterol que se deriva de las interacciones no supone problema de seguridad alguno.

Puesto que la concentración plasmática alcanzada con la inhalación es muy baja, es improbable que aparezcan interacciones farmacológicas de importancia clínica con furoato de mometasona.

No obstante, la exposición sistémica al furoato de mometasona podría aumentar cuando se coadministran inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej., el ketoconazol, el itraconazol, el nelfinavir, el ritonavir y el cobicistat).

Otros agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada

No se ha estudiado la administración simultánea de Aectura Breezhaler con otros medicamentos que contienen agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada, y no se recomienda porque podría potenciar las reacciones adversas

Poblaciones Especiales

Disfunción renal

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

No es preciso ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve o moderada. Dado que no se cuenta con datos sobre Aectura Breezhaler en sujetos con disfunción hepática severa, Aectura Breezhaler solo debe usarse en estos pacientes si el beneficio previsto compensa el riesgo.

Pacientes pediátricos (menores de 12 años)

En los pacientes pediátricos (mayores de 12 años) se puede usar Aectura Breezhaler con la misma posología que en los adultos. No se ha confirmado la seguridad ni la eficacia de Aectura Breezhaler en pacientes menores de 12 años.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes mayores de 65 años.

Vía de administración: Para uso exclusivo por vía inhalatoria. Las cápsulas de Aectura Breezhaler no deben ingerirse.

Dosificación y grupo etario

Posología

Población destinataria general

En los pacientes que precisen una combinación de un agonista β_2 de acción prolongada y una dosis baja de un corticoesteroide inhalado, se recomienda la inhalación del contenido de una cápsula de Aectura Breezhaler 150/80 μg una vez al día.

En los pacientes que precisen una combinación de un agonista β_2 de acción prolongada y una dosis intermedia o alta de un corticoesteroide inhalado, se recomienda la inhalación del contenido de una cápsula de Aectura Breezhaler 150/160 o 150/320 μg una vez al día.

Los pacientes suelen notar la mejoría de la función pulmonar en los 5 min posteriores a la inhalación de Aectura Breezhaler. No obstante, se debe informar al paciente de que para mantener controlados los síntomas asmáticos es necesario usar a diario el medicamento, y que dicho uso debe mantenerse aun cuando no se tengan síntomas.

La dosis máxima recomendada de Aectura Breezhaler es 150/320 μg una vez al día.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

No es preciso ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve o moderada. Dado que no se cuenta con datos sobre Aectura Breezhaler en sujetos con disfunción hepática severa, Aectura Breezhaler solo debe usarse en estos pacientes si el beneficio previsto compensa el riesgo.

Pacientes pediátricos (menores de 12 años)

En los pacientes pediátricos (mayores de 12 años) se puede usar Aectura Breezhaler con la misma posología que en los adultos. No se ha confirmado la seguridad ni la eficacia de Aectura Breezhaler en pacientes menores de 12 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes mayores de 65 años

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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 nueva asociación
- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica
- Evaluación farmacológica de nueva concentración
- Inserto Versión Prospecto Internacional 5 de marzo de 2020 corr 10 de junio de 2020 allegado mediante radicado No. 20211165706
- Información para Prescribir Versión Prospecto Internacional 5 de marzo de 2020 corr 10 de junio de 2020 allegado mediante radicado No. 20211165706
- Plan de gestión de riesgos de seguridad para la UE versión 1.3 allegado mediante radicado No. 20211165706
- Declaración sucinta versión 1.2 del 5 de marzo de 2020 allegado mediante radicado No. 20211165706

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

3.1.4.8 ATECTURA® BREEZHALER® 150/80 MCG POLVO PARA INHALACIÓN, CÁPSULA DURA

Expediente : 20209060

Radicado : 20211165661

Fecha : 19/08/2021

Interesado : NOVARTIS DE COLOMBIA S.A

Composición:

Cada cápsula contiene 150 mcg de indacaterol (en forma de acetato), y 80 mcg de furoato de mometasona

Forma farmacéutica: cápsula dura

Indicaciones

Aectura Breezhaler está indicado como tratamiento antiasmático de mantenimiento, de administración una vez al día, en adultos y adolescentes mayores de 12 años en los que corresponda usar una combinación de un agonista β_2 de efecto prolongado y un corticoesteroide inhalado:

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- ✓ Pacientes que no están suficientemente controlados con corticoesteroides inhalados o
- ✓ Pacientes que no están suficientemente controlados con un agonista β_2 de acción prolongada y dosis bajas de corticoesteroides inhalados

Contraindicaciones

Aectura Breezhaler está contraindicado en los pacientes que tengan hipersensibilidad a cualquiera de las sustancias activas o excipientes.

Precauciones y Advertencias

Deterioro de la enfermedad

No se debe usar Aectura Breezhaler para tratar síntomas asmáticos agudos (por ejemplo, episodios agudos de broncoespasmo), para los cuales es preciso un broncodilatador de acción rápida. El aumento del uso de broncodilatadores de acción rápida para aliviar síntomas indica un deterioro del control, en cuyo caso los pacientes deberían ser examinados por un médico.

Los pacientes no deben interrumpir el tratamiento con Aectura Breezhaler sin supervisión médica, ya que pueden reaparecer síntomas tras dicha interrupción.

Durante el tratamiento con Aectura Breezhaler podrían presentarse eventos adversos asmáticos y agudizaciones. Se debe pedir a los pacientes que continúen con el tratamiento, pero que acudan a consulta médica en caso de que los síntomas asmáticos sigan sin controlarse o empeoren después de comenzar el tratamiento con Aectura Breezhaler.

Hipersensibilidad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad inmediata con la administración de Aectura Breezhaler. Si aparecen signos indicativos de reacción alérgica —en especial, angioedema (por ejemplo, dificultad para respirar o ingerir, o hinchazón de la lengua, los labios y el rostro), urticaria o erupción cutánea—, hay que suspender de inmediato el tratamiento con Aectura Breezhaler y sustituirlo por otro.

Broncoespasmo paradójico

Como sucede con otros tratamientos inhalados, la administración de Aectura Breezhaler puede causar broncoespasmos paradójicos potencialmente mortales. En caso de broncoespasmo paradójico, hay que suspender de inmediato el tratamiento con Aectura Breezhaler y sustituirlo por otro.

Efectos cardiovasculares de los agonistas β

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Como sucede con otros medicamentos que contienen agonistas adrenérgicos β_2 , Ateectura Breezhaler puede dar lugar a efectos cardiovasculares (aumentos de la frecuencia cardíaca, de la tensión arterial o síntomas) de importancia clínica en algunos pacientes. Si aparecen tales efectos, es posible que haya que suspender el tratamiento.

Ateectura Breezhaler se debe usar con cautela en los pacientes que tengan trastornos cardiovasculares (enfermedad coronaria, infarto agudo de miocardio, arritmias cardíacas o hipertensión arterial), trastornos convulsivos o tirotoxicosis, así como en los pacientes que presenten una respuesta inusual a los agonistas adrenérgicos β_2 .

Aunque se ha descrito que los agonistas adrenérgicos β_2 dan lugar a alteraciones electrocardiográficas (aplanamiento de la onda T, prolongación del intervalo QT y depresión del segmento ST), se desconoce la importancia clínica de estas observaciones.

Por lo tanto, los agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada (LABA) o los productos combinados que contengan LABA, como Ateectura Breezhaler, se deben usar con precaución en pacientes con prolongación conocida o presunta del intervalo QT o que estén siendo tratados con medicamentos que afectan dicho intervalo.

Hipopotasemia con los agonistas β

Los agonistas adrenérgicos β_2 pueden provocar una hipopotasemia importante en algunos pacientes, lo que podría dar lugar a efectos adversos cardiovasculares. La disminución del potasio sérico suele ser pasajera y no requerir suplementación. En pacientes con estados severos, la hipopotasemia podría verse potenciada por la hipoxia y el tratamiento concomitante, lo que puede aumentar la propensión a las arritmias cardíacas.

En los estudios clínicos de Ateectura Breezhaler realizados con las dosis terapéuticas recomendadas no se ha observado hipopotasemia de importancia clínica.

Hiperglucemia

La inhalación de dosis altas de agonistas adrenérgicos β_2 y corticoesteroides puede dar lugar a aumentos de la glucosa plasmática. Al comienzo del tratamiento con Ateectura Breezhaler se debe vigilar más estrechamente la glucosa plasmática en los pacientes diabéticos.

Efectos sistémicos de los corticoesteroides

Con los corticoesteroides inhalados, en especial cuando se administran en dosis altas y durante tiempos prolongados, pueden presentarse efectos sistémicos. La aparición de estos efectos es mucho menos probable que con los corticoesteroides orales, y varía de un paciente a otro y con los diferentes preparados de corticoesteroides.

Ateectura Breezhaler se debe usar con cautela en los pacientes que tengan tuberculosis pulmonar o infecciones crónicas o sin tratar.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Reacciones adversas

Resumen del perfil toxicológico

El perfil toxicológico de Atecura Breezhaler se determinó a partir de los datos de seguridad de tres estudios de fase III en los cuales participaron 2497 pacientes asmáticos adultos o adolescentes que recibieron Atecura Breezhaler 150/80, 150/160 o 150/320 µg una vez al día durante lapsos de hasta 52 semanas.

La reacción adversa más frecuente a Atecura Breezhaler fue la cefalea.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas se enumeran por clase de órgano, aparato o sistema (system organ class, SOC) del MedDRA. La frecuencia de las reacciones adversas es la observada en el estudio clínico PALLADIUM de 52 semanas (Tabla 1). En otro estudio clínico de 12 semanas (QUARTZ) se observó un perfil de eventos parecido, aunque no se observaron eventos de angioedema, mialgia, erupción ni taquicardia. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 1. Incidencia acumulada estimada (%) de reacciones adversas en la semana 52 del estudio PALLADIUM*

Reacciones adversas	Atecura Breezhaler		Furoato de mometasona		Categoría de frecuencia [teniendo en cuenta la mayor frecuencia de los dos grupos]
	150/160 µg una vez al día Dosis intermedia Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) N= 437	150/320 µg una vez al día Dosis alta Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) N= 443	400 µg una vez al día Dosis intermedia Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) N= 443	400 µg dos veces al día Dosis alta Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) N= 440	
Infecciones e infestaciones					
Candidiasis*1	0,48 [2] (0,10; 1,63)	0,25 [1] (0,02; 1,34)	1,25 [5] (0,48; 2,75)	0,71 [5] (0,20; 1,94)	
Trastornos del sistema inmunitario					
Hipersensibilidad*2	1,20 [6] (0,46; 2,64)	1,88 [8] (0,89; 3,53)	2,26 [10] (1,12; 4,10)	0 [0]	
Angioedema*3	0,47 [2] (0,10; 1,58)	0 [0]	0,48 [2] (0,10; 1,62)	0,48 [2] (0,10; 1,62)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Hiper glucemia*4	0,98 [4] (0,33; 2,36)	0,97 [5] (0,33; 2,33)	1,52 [6] (0,63; 3,13)	0,23 [1] (0,02; 1,21)	

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Afectura Breezhaler		Furoato de mometasona		Categoría de frecuencia [teniendo en cuenta la mayor frecuencia de los dos grupos]
	150/160 µg una vez al día Dosis intermedia Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) N = 437	150/320 µg una vez al día Dosis alta Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) N = 443	400 µg una vez al día Dosis intermedia Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) N = 443	400 µg dos veces al día Dosis alta Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) N = 440	
Trastornos del sistema nervioso					
Cefalea*5	5,29 [25] (3,42; 7,73)	6,22 [39] (4,18; 8,82)	5,84 [33] (3,85; 8,40)	5,75 [37] (3,79; 8,27)	Frecuente
Trastornos cardíacos					
Taquicardia*6	0,23 [1] (0,02; 1,25)	0,73 [3] (0,21; 2,00)	0,25 [1] (0,02; 1,31)	0,25 [1] (0,02; 1,32)	Infrecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Dolor orofaríngeo*7	1,92 [9] (0,91; 3,60)	3,11 [14] (1,74; 5,10)	2,87 [14] (1,57; 4,81)	2,41 [10] (1,24; 4,24)	Frecuente
Disfonia	1,64 [7] (0,73; 3,22)	1,86 [9] (0,88; 3,49)	0,69 [3] (0,19; 1,88)	0,68 [4] (0,19; 1,88)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Erupción*8	0 [0]	0,93 [4] (0,31; 2,23)	0,51 [2] (0,10; 1,71)	0 [0]	Infrecuente
Prurito*9	0,25 [1] (0,02; 1,32)	0,48 [2] (0,10; 1,62)	0,71 [3] (0,20; 1,96)	0 [0]	Infrecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Dolor musculoesquelético*10	4,53 [24] (2,83; 6,83)	2,65 [11] (1,41; 4,54)	2,16 [9] (1,07; 3,91)	2,62 [17] (1,39; 4,50)	Frecuente
Espasmos musculares	0,47 [2] (0,10; 1,58)	0,47 [2] (0,10; 1,57)	0 [0]	0,72 [3] (0,20; 1,96)	Infrecuente

*Indica un agrupamiento de los términos preferentes (PT) observados en los tres estudios de fase III.

1. Candidiasis oral, candidiasis orofaríngea.
2. Erupción medicamentosa, hipersensibilidad al fármaco, hipersensibilidad, erupción, erupción eritematosa, erupción pruriginosa, urticaria.
3. Edema alérgico, angioedema, hinchazón periorbitaria, hinchazón del párpado.
4. Glucosa elevada en sangre, hiperglucemia.
5. Cefalea, cefalea tensional.
6. Frecuencia cardíaca aumentada, taquicardia, taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular.
7. Dolor oral, molestia orofaríngea, dolor orofaríngeo, irritación de garganta, odinofagia.
8. Erupción medicamentosa, erupción, erupción eritematosa, erupción pruriginosa.
9. Prurito anal, prurito ocular, prurito nasal, prurito, prurito genital.
10. Dolor de espalda, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor torácico musculoesquelético.

Interacciones

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Interacciones vinculadas con Ateectura Breezhaler

No se llevaron a cabo estudios específicos de interacción con Ateectura Breezhaler. La información relativa a posibles interacciones se basa en las descritas para cada uno de sus componentes en monoterapia.

Dadas las bajas concentraciones plasmáticas que se alcanzan tras la inhalación, se considera improbable que vayan a aparecer interacciones farmacocinéticas de importancia clínica mediadas por Ateectura Breezhaler cuando se emplea en las dosis clínicas.

La coadministración por inhalación oral de indacaterol y furoato de mometasona no afectó la farmacocinética de ninguna de estas sustancias activas en estado de equilibrio.

Medicamentos que prolongan el intervalo QTc

Como sucede con otros medicamentos que contienen agonistas adrenérgicos β_2 , Ateectura Breezhaler se debe administrar con cautela en pacientes que estén recibiendo inhibidores de la monoaminoxidasa, antidepresivos tricíclicos u otros medicamentos que prolongan el intervalo QT, ya que pueden verse potenciados los efectos de tales sustancias sobre el intervalo QT. Los medicamentos que prolongan el intervalo QT pueden aumentar el riesgo de arritmia ventricular.

Tratamiento hipopotasemiante

La coadministración de derivados metilxantínicos, esteroides o diuréticos que no sean ahorradores de potasio puede potenciar el posible efecto hipopotasemiante de los agonistas adrenérgicos β_2 .

Bloqueantes adrenérgicos β

Los bloqueantes adrenérgicos β pueden debilitar o antagonizar el efecto de los agonistas adrenérgicos β_2 . En consecuencia, no debe coadministrarse Ateectura Breezhaler con bloqueantes adrenérgicos β , salvo que haya motivos muy justificados para el uso de estos. Si es preciso usarlos, deben emplearse bloqueantes adrenérgicos β cardiosselectivos, aunque deben administrarse con cautela.

Interacción con inhibidores de la CYP3A4 y la glucoproteína P

La inhibición de la CYP3A4 y la glucoproteína P (gpP) no afecta la seguridad de las dosis terapéuticas de Ateectura Breezhaler.

La inhibición de los principales elementos implicados en la depuración del indacaterol (CYP3A4 y gpP) o el furoato de mometasona (CYP3A4) aumenta la exposición sistémica al indacaterol o el furoato de mometasona hasta incluso duplicarla.

Los datos acopiados con el tratamiento con indacaterol en estudios de hasta 1 año de duración en los que se administraron dosis de 600 μ g indican que la magnitud del aumento

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



de la exposición al indacaterol que se deriva de las interacciones no supone problema de seguridad alguno.

Puesto que la concentración plasmática alcanzada con la inhalación es muy baja, es improbable que aparezcan interacciones farmacológicas de importancia clínica con furoato de mometasona.

No obstante, la exposición sistémica al furoato de mometasona podría aumentar cuando se coadministran inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej., el ketoconazol, el itraconazol, el nelfinavir, el ritonavir y el cobicistat).

Otros agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada

No se ha estudiado la administración simultánea de Aectura Breezhaler con otros medicamentos que contienen agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada, y no se recomienda porque podría potenciar las reacciones adversas

Poblaciones Especiales

Disfunción renal

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

No es preciso ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve o moderada. Dado que no se cuenta con datos sobre Aectura Breezhaler en sujetos con disfunción hepática severa, Aectura Breezhaler solo debe usarse en estos pacientes si el beneficio previsto compensa el riesgo.

Pacientes pediátricos (menores de 12 años)

En los pacientes pediátricos (mayores de 12 años) se puede usar Aectura Breezhaler con la misma posología que en los adultos. No se ha confirmado la seguridad ni la eficacia de Aectura Breezhaler en pacientes menores de 12 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes mayores de 65 años

Vía de administración: Para uso exclusivo por vía inhalatoria. Las cápsulas de Aectura Breezhaler no deben ingerirse.

Dosificación y grupo etario

Posología

Población destinataria general

En los pacientes que precisen una combinación de un agonista β_2 de acción prolongada y una dosis baja de un corticoesteroide inhalado, se recomienda la inhalación del contenido de una cápsula de Aectura Breezhaler 150/80 μg una vez al día.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En los pacientes que precisen una combinación de un agonista β_2 de acción prolongada y una dosis intermedia o alta de un corticoesteroide inhalado, se recomienda la inhalación del contenido de una cápsula de Atecura Breezhaler 150/160 o 150/320 μg una vez al día.

Los pacientes suelen notar la mejoría de la función pulmonar en los 5 min posteriores a la inhalación de Atecura Breezhaler. No obstante, se debe informar al paciente de que para mantener controlados los síntomas asmáticos es necesario usar a diario el medicamento, y que dicho uso debe mantenerse aun cuando no se tengan síntomas.

La dosis máxima recomendada de Atecura Breezhaler es 150/320 μg una vez al día.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

No es preciso ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve o moderada. Dado que no se cuenta con datos sobre Atecura Breezhaler en sujetos con disfunción hepática severa, Atecura Breezhaler solo debe usarse en estos pacientes si el beneficio previsto compensa el riesgo.

Pacientes pediátricos (menores de 12 años)

En los pacientes pediátricos (mayores de 12 años) se puede usar Atecura Breezhaler con la misma posología que en los adultos. No se ha confirmado la seguridad ni la eficacia de Atecura Breezhaler en pacientes menores de 12 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes mayores de 65 años

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de nueva asociación
- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica
- Evaluación farmacológica de nueva concentración
- Inserto Versión Prospecto Internacional 5 de marzo de 2020 corr 10 de junio de 2020 allegado mediante radicado No. 20211165661
- Información para Prescribir Versión Prospecto Internacional 5 de marzo de 2020 corr 10 de junio de 2020 No. 20211165661

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Plan de gestión de riesgos de seguridad para la UE versión 1.3 allegado mediante radicado No. 20211165661
- Declaración sucinta versión 1.2 del 5 de marzo de 2020 allegado mediante radicado No. 20211165661

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

3.1.4.9 NAPHACEL OFTENOL

Expediente : 20196943
Radicado : 20211020856 / 20211200003
Fecha : 30/09/2021
Interesado : LABORATORIOS SOPHIA DE COLOMBIA LTDA

Composición:

Cada mL contiene hipromelosa 5.0mg (0,5%) + clorhidrato de nafazolina 1.0mg (0,1%)

Forma farmacéutica: solución oftálmica

Indicaciones

Naphacel Ofteno® está indicado como vasoconstrictor / descongestivo: para el alivio temporal del enrojecimiento debido a irritación ocular menor, protección contra mayor irritación y alivio temporal del ardor e irritación debido a resequedad ocular.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a la nafazolina, a la hipromelosa y/o a cualquier componente de la fórmula. La nafazolina está contraindicada en individuos susceptibles que pueden presentar un ataque agudo de glaucoma de ángulo cerrado o estrecho secundario a midriasis. Este producto se contraindica en niños, y en mujeres embarazadas o en lactancia.

Precauciones y advertencias

Naphacel Ofteno® deberá usarse con precaución en pacientes que presenten hipertensión arterial, anormalidades cardiovasculares, hiperglucemia (diabetes mellitus), hipertiroidismo, infecciones oculares y heridas oculares.

Para evitar contaminación, no toque ni ponga en contacto la punta del dispensador con cualquier superficie.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Efectos sobre la capacidad para conducir y manejar maquinaria

Naphacel Ofteno® puede producir midriasis transitoria, visión borrosa transitoria, u otros trastornos visuales que pueden afectar la habilidad para conducir vehículos o manejar maquinaria. Si hay presencia de midriasis o si la visión se vuelve borrosa después de la aplicación, el paciente debe esperar hasta que la visión aclare antes de conducir vehículos o usar maquinaria.

Reacciones adversas

La nafazolina puede causar ardor transitorio después de su aplicación y midriasis en sujetos hipersensibles. La midriasis puede precipitar un ataque agudo de glaucoma de ángulo cerrado o estrecho. Además, su uso prolongado puede producir efecto de rebote en la hiperemia.

La dosis excesiva y el uso prolongado pueden aumentar la irritación conjuntival y producir efectos adversos sistémicos. En pacientes ancianos puede causar liberación de gránulos pigmentarios, presumiblemente del iris.

Puede ocasionar náuseas, dolor de cabeza y vértigo.

Interacciones

Naphacel Ofteno® aplicado tópicamente no se conoce que produzca interacciones medicamentosas.

Vía de administración: Tópica Oftálmica.

Dosificación y grupo etario

Dosis y vía de administración:

Dosis: El médico debe indicar la posología y el tiempo de tratamiento adecuado para su caso en particular. Sin embargo, la dosis recomendada es: Aplicar 1 o 2 gotas de Naphacel Ofteno® en el fondo de saco conjuntival inferior 3 a 4 veces al día, para aliviar los síntomas.

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021011165 emitido mediante Acta 10 de 2021 SEM 3.1.4.1. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la Nueva asociación
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto allegado mediante radicado 20211200003

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

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica

3.1.5.1 PURPULZ® BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 180 MG/4 ML SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN.

Expediente : 20190937
Radicado : 20201193882 / 20211134317
Fecha : 09/07/2021
Interesado : Dr. Reddy's Laboratories Limited

Composición: Cada mL contiene 45 mg de Bendamustina Clorhidrato

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

LLC: Indicado en pacientes para los que la quimioterapia de combinación con fludarabina no sea adecuada.

LNH: linfomas no-hodgkin indolentes en pacientes que hayan empeorado tras el tratamiento con rituximab o con un régimen que incluyera rituximab.

MM: en combinación con prednisona para pacientes mayores de 65 años no elegibles para trasplante autólogo de células germinales y que, en el momento del diagnóstico, presenten una neuropatía clínica que impida el empleo de un tratamiento que contenga talidomida o bortezomib.

Contraindicaciones:

El clorhidrato de bendamustina contraindicado en pacientes hipersensibles a la bendamustina o a cualquier ingrediente de la formulación o componente del envase.

Precauciones y advertencias:

Mielosupresión

El clorhidrato de bendamustina causó mielosupresión grave (grado 3-4) en el 98% de los pacientes en los dos estudios de LNH. Tres pacientes (2%) murieron por reacciones adversas relacionadas con la mielosupresión, en relación con sepsis neutropénica, hemorragia alveolar difusa con trombocitopenia de grado 3 y neumonía por infección oportunista (CMV).

En caso de mielosupresión relacionada con el tratamiento, se debe controlar con frecuencia leucocitos, plaquetas, hemoglobina (Hb) y neutrófilos. En los ensayos clínicos, los recuentos sanguíneos fueron monitoreados cada semana inicialmente. Los recuentos

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



hematológicos más bajos se observaron predominantemente en la tercera semana de tratamiento. La mielosupresión puede requerir retrasos en la dosis y/o reducciones posteriores si no se produce recuperación a los valores recomendados para el primer día del siguiente ciclo programado. Antes del inicio del siguiente ciclo de terapia, el RAN debe ser $\geq 1 \times 10^9/L$ y el recuento de plaquetas debe ser $\geq 75 \times 10^9/L$.

Infecciones

En ensayos clínicos y en informes posteriores a la comercialización de clorhidrato de bendamustina se han reportado casos de infección, incluida la neumonía, la sepsis, el shock séptico, la hepatitis y la muerte en pacientes adultos y pediátricos. Los pacientes con mielosupresión después del tratamiento con clorhidrato de bendamustina son más susceptibles a las infecciones. Se debe aconsejar a los pacientes con mielosupresión después del tratamiento con clorhidrato de bendamustina que se pongan en contacto con un médico inmediatamente si tienen síntomas o signos de infección.

Los pacientes tratados con clorhidrato de bendamustina corren el riesgo de reactivación de infecciones que incluyen (pero no se limitan a) hepatitis B, citomegalovirus, Mycobacterium tuberculosis y herpes zoster. Los pacientes deben someterse a vigilancia (incluida la monitorización clínica y de laboratorio, la profilaxis y el tratamiento) de la infección y la reactivación de la infección antes de la administración.

Anafilaxia y reacciones a la infusión

Las reacciones de infusión al clorhidrato de bendamustina han ocurrido comúnmente en ensayos clínicos. Los síntomas incluyen fiebre, escalofríos, prurito y erupción cutánea. En raras ocasiones se han producido reacciones anafilácticas y anafilactoides graves, particularmente en el segundo ciclo de terapia y en los posteriores.

Se debe monitorear clínicamente la aparición de reacciones graves y suspender el medicamento si aparecen. Se recomienda preguntar a los pacientes sobre síntomas sugestivos de reacciones a la infusión después de su primer ciclo de terapia. Los pacientes que experimentan reacciones de tipo alérgico de grado 3 o peor no deben ser reexpuestos al fármaco. Se pueden considerar medidas para prevenir reacciones graves, incluidos los antihistamínicos, los antipiréticos y los corticosteroides en los ciclos subsiguientes en pacientes que hayan experimentado reacciones de infusión de Grado 1 o 2.

Síndrome de lisis tumoral

El síndrome de lisis tumoral asociado con clorhidrato de bendamustina se ha reportado en pacientes en ensayos clínicos y en informes posteriores a la comercialización. Tiende a presentarse dentro del primer ciclo de tratamiento del clorhidrato de bendamustina y, sin intervención puede conducir a insuficiencia renal aguda y muerte. Las medidas preventivas incluyen una hidratación vigorosa y una estrecha vigilancia de la química sanguínea, en particular los niveles de potasio y ácido úrico. El alopurinol también se ha usado durante el inicio de la terapia con clorhidrato de bendamustina. Sin embargo, puede haber un mayor riesgo de toxicidad grave para la piel cuando se administran concomitantemente clorhidrato de bendamustina y alopurinol.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Reacciones cutáneas

Se han reportado reacciones cutáneas fatales y graves con el tratamiento con clorhidrato de bendamustina en ensayos clínicos e informes de seguridad posteriores a la comercialización, que incluyen reacciones cutáneas tóxicas [Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica y reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos, exantema bulloso y exantema. Los eventos ocurrieron cuando se administró clorhidrato de bendamustina como agente único y en combinación con otros agentes anticancerosos o alopurinol. Cuando ocurren reacciones en la piel, pueden ser progresivas y aumentar su gravedad con un tratamiento adicional. Se debe vigilar de cerca a los pacientes con reacciones cutáneas. Si las reacciones cutáneas son graves o progresivas, suspenda o suspenda el clorhidrato de bendamustina.

Hepatotoxicidad

Se han notificado casos graves y fatales de daño hepático con la inyección de clorhidrato de bendamustina. La terapia de combinación, la enfermedad progresiva o la reactivación de la hepatitis B fueron factores de confusión en algunos pacientes. La mayoría de los casos se notificaron dentro de los primeros tres meses de inicio de la terapia. Monitoree las pruebas de química hepática antes y durante la terapia con bendamustina.

Otras malignidades

Existen informes de enfermedades premalignas y malignas que se han desarrollado en pacientes que han sido tratados con clorhidrato de bendamustina, incluido el síndrome mielodisplásico, trastornos mieloproliferativos, leucemia mieloide aguda y carcinoma bronquial.

Lesión por extravasación

Se han reportado extravasaciones de clorhidrato de bendamustina en la comercialización posterior, lo que resulta en hospitalizaciones por eritema, hinchazón marcada y dolor. Asegurar un buen acceso venoso antes de comenzar la infusión de clorhidrato de bendamustina y monitorear el sitio de infusión intravenosa para enrojecimiento, hinchazón, dolor, infección y necrosis durante y después de la administración de clorhidrato de bendamustina.

Toxicidad embrio-fetal

El clorhidrato de bendamustina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La administración de dosis únicas intraperitoneales de bendamustina en ratones y ratas durante la organogénesis causó un aumento en las reabsorciones, malformaciones esqueléticas y viscerales y disminución del peso fetal.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas graves se han asociado con clorhidrato de bendamustina en ensayos clínicos:

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Mielosupresión
- Infecciones
- Anafilaxia y reacciones a la infusión
- Síndrome de lisis tumoral
- Reacciones cutáneas
- Hepatotoxicidad
- Otras malignidades
- Lesión por extravasación

Reacciones adversas reportadas en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, es posible que las tasas de reacciones adversas reportadas allí no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Leucemia linfocítica crónica.

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición al clorhidrato de bendamustina en 153 pacientes con LLC estudiados en un ensayo aleatorizado, activocontrolado. La población tenía de 45 a 77 años, 63% hombres, 100% blancos, y no habían recibido tratamiento previo. Todos los pacientes comenzaron el estudio a una dosis de 100 mg/m² por vía intravenosa durante 30 minutos los días 1 y 2 cada 28 días.

Las reacciones adversas se informaron de acuerdo con NCI CTC v.2.0. Las reacciones adversas no hematológicas (cualquier grado) en el grupo del clorhidrato de bendamustina que se produjeron con una frecuencia superior al 15% fueron pirexia (24%), náuseas (20%) y vómitos (16%).

Otras reacciones adversas observadas con frecuencia en uno o más estudios incluyeron astenia, fatiga, malestar y debilidad, boca seca, somnolencia, tos, estreñimiento, dolor de cabeza, inflamación de la mucosa y estomatitis. El empeoramiento de la hipertensión se informó en 4 pacientes tratados con clorhidrato de bendamustina en el ensayo de LLC y en ninguno tratado con clorambucil. Tres de estas cuatro reacciones adversas se describieron como una crisis hipertensiva y se manejaron con medicamentos orales y se resolvieron.

Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron al retiro del estudio en pacientes que recibieron clorhidrato de bendamustina fueron hipersensibilidad (2%) y pirexia (1%).

La tabla 1 contiene las reacciones adversas emergentes del tratamiento, independientemente de su causa.

Tabla 1. Reacciones adversas no hematológicas que ocurrieron en un ensayo clínico aleatorizado de LLC en al menos el 5% de los pacientes.



	Número (%) de pacientes			
	Clorhidrato de Bendamustina (N=153)		Clorambucil (N=143)	
	Todos los grados	Grado 3 - 4	Todos los grados	Grado 3 - 4
No. total de pacientes con al menos una reacción adversa	121 (79)	52 (34)	96 (67)	25 (17)
Trastornos gastrointestinales				
Nauseas	31 (20)	1 (<1)	21 (15)	1 (<1)
Vómito	24 (16)	1 (<1)	9 (6)	0
Diarrea	14 (9)	2 (1)	5 (3)	0
Síntomas Generales				
Fiebre	36 (24)	6 (4)	6 (6)	2 (1)
Fatiga	14 (9)	2 (1)	8 (6)	0
Astenia	13 (8)	0	6 (4)	0
Escalofríos	9 (6)	0	1 (<1)	0
Trastornos del sistema Inmune				
Hipersensibilidad	7 (5)	2 (1)	3 (2)	0
Infecciones e Infestaciones				
Nasofaringitis	10 (7)	0	12 (8)	0
Infección	9 (6)	3 (2)	1 (<1)	1 (<1)
Herpes simplex	5 (3)	0	7 (5)	0
En Investigación				
Disminución de peso	11 (7)	0	5 (3)	0
Trastornos nutricionales y del metabolismo				
Hiperuricemia	11 (7)	3 (2)	2 (1)	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Tos	6 (4)	1 (<1)	7 (5)	1 (<1)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo				
Rash	12 (8)	4 (3)	7 (5)	3 (2)
Prurito	8 (5)	0	2 (1)	0

Los valores de las pruebas de laboratorio de hematología de grado 3 y 4 por grupo de tratamiento en el estudio clínico de LLC se describen en la Tabla 2. Estos hallazgos confirman los efectos mielosupresores observados en pacientes tratados con clorhidrato de bendamustina. Se administraron transfusiones de glóbulos rojos al 20% de los pacientes que recibieron clorhidrato de bendamustina, en comparación con el 6% de los pacientes que recibieron clorambucil.

Tabla 2. Incidencia de alteraciones en el laboratorio de hematología en pacientes que recibieron clorhidrato de bendamustina o clorambucil en el estudio clínico de LLC.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Alteraciones de laboratorio	Clorhidrato de bendamustina N=150		Clorambucil N=141	
	Todos los grados n (%)	Grado 3-4 n (%)	Todos los grados n (%)	Grado 3-4 n (%)
Disminución hemoglobina	134 (89)	20 (13)	115 (82)	12 (9)
Disminución de plaquetas	116 (77)	16 (11)	110 (78)	14 (10)
Disminución de leucocitos	92 (61)	42 (28)	26 (18)	4 (3)
Disminución de linfocitos	102 (68)	70 (47)	27 (19)	6 (4)
Disminución de neutrófilos	113 (75)	65 (43)	86 (61)	30 (21)

En el ensayo de LLC, el 34% de los pacientes tenía elevaciones de bilirrubina, algunas sin asociación con elevaciones significativas en AST y ALT. El aumento de bilirrubina grado 3 o 4 ocurrió en el 3% de los pacientes y el aumento de AST y ALT en 1% y al 3% de los pacientes, respectivamente. Los pacientes tratados con clorhidrato de bendamustina también pueden tener cambios en los niveles de creatinina. Si se detectan alteraciones, se deben monitorear estos parámetros para asegurar que no se produzca un mayor deterioro.

Linfoma No Hodgkin

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición al clorhidrato de bendamustina en 176 pacientes con LNH indolente de células B en dos estudios de un solo brazo. La población tenía de 31 a 84 años, 60% hombres y 40% mujeres. La distribución de la raza fue 89% blanca, 7% negra, 3% hispana, 1% otros. Estos pacientes recibieron clorhidrato de bendamustina en una dosis de 120mg/m² por vía intravenosa en los días 1 y 2 hasta ocho ciclos de 21 días.

Las reacciones adversas que ocurren en al menos el 5% de los pacientes con LNH, independientemente de la gravedad, se muestran en la Tabla 3. Las reacciones adversas no hematológicas más comunes ($\geq 30\%$) fueron náuseas (75%), fatiga (57%), vómitos (40%), diarrea (37%) y pirexia (34%). Las reacciones adversas no hematológicas más comunes de grado 3 o 4 ($\geq 5\%$) fueron fatiga (11%), neutropenia febril (6%) y neumonía, hipopotasemia y deshidratación, cada una reportada en el 5% de los pacientes.

Tabla 3. Reacciones adversas no hematológicas que ocurren en al menos el 5% de los pacientes con LNH tratados con clorhidrato de bendamustina por sistema (n = 176).



Sistema	Número (%) de pacientes	
	Todos los grados	Grado 3 - 4
No. total de pacientes con al menos una reacción adversa	176 (100)	94 (53)
Trastornos cardíacos		
Taquicardia	13 (7)	0
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	132 (75)	7 (4)
Vómito	71 (40)	5 (3)
Diarrea	65 (37)	6 (3)
Constipación	51 (29)	1 (<1)
Estomatitis	27 (15)	1 (<1)
Dolor abdominal	22 (13)	2 (1)
Dispepsia	20 (11)	0
Reflujo gastroesofágico	18 (10)	0
Boca seca	15 (9)	1 (<1)
Dolor abdominal	8 (5)	0
Distensión abdominal	8 (5)	0
Síntomas Generales		
Fatiga	101 (57)	19 (11)
Fiebre	59 (34)	3 (2)
Escalofríos	24 (14)	0
Edema periférico	23 (13)	1 (<1)
Astenia	19 (11)	4 (2)
Dolor de pecho	11 (6)	1 (<1)
Dolor sitio de infusión	11 (6)	0
Dolor	10 (6)	0
Dolor en el sitio del catéter	8 (5)	0
Infecciones e infecciones		
Herpes zoster	18 (10)	5 (3)
Infección del tracto respiratorio superior	18 (10)	0
Infección urinaria	17 (10)	4 (2)
Sinusitis	15 (9)	0

Las toxicidades hematológicas, basadas en valores de laboratorio, en pacientes con LNH tratados en ambos estudios se describen en la Tabla 4. Alteraciones en las pruebas de laboratorio grado 3 o 4 que ocurrieron en >1% de los pacientes fueron hiperglucemia (3%), creatinina elevada (2%), hiponatremia (2%) e hipocalcemia (2%).

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Tabla 4. Incidencia de alteraciones en pruebas hematológicas en pacientes que recibieron clorhidrato de bendamustina en los estudios de LNH.

Alteraciones de laboratorio	Porcentaje de Pacientes	
	Todos los grados	Grado 3-4
Disminución de linfocitos	99	94
Disminución de leucocitos	94	56
Disminución hemoglobina	88	11
Disminución de neutrófilos	86	60
Disminución de plaquetas	86	25

En ambos estudios, se informaron reacciones adversas graves, independientemente de la causalidad, en el 37% de los pacientes que recibieron clorhidrato de bendamustina.

Las reacciones adversas graves más comunes que ocurrieron en $\geq 5\%$ de los pacientes fueron neutropenia febril y neumonía. Otras reacciones adversas graves importantes notificadas en ensayos clínicos y/o en experiencia posterior a la comercialización fueron insuficiencia renal aguda, insuficiencia cardíaca, hipersensibilidad, reacciones cutáneas, fibrosis pulmonar y síndrome mielodisplásico. Las reacciones adversas graves relacionadas con el fármaco, informadas en ensayos clínicos incluyeron mielosupresión, infección, neumonía, síndrome de lisis tumoral y reacciones a la perfusión. Las reacciones adversas que ocurren con menos frecuencia, pero posiblemente relacionadas con el tratamiento con clorhidrato de bendamustina fueron hemólisis, trastorno de disgeusia / gusto, neumonía atípica, sepsis, herpes zoster, eritema, dermatitis y necrosis de la piel.

Experiencia post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación del clorhidrato de bendamustina. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

- Trastornos de los sistemas sanguíneos y linfáticos: pancitopenia.
- Trastornos cardiovasculares: fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca congestiva (algunos mortales), infarto de miocardio (algunos mortales), palpitaciones.
- Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración: reacciones en el lugar de inyección (que incluyen flebitis, prurito, irritación, dolor, hinchazón),

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



reacciones en el lugar de la infusión (que incluyen flebitis, prurito, irritación, dolor, hinchazón).

- Trastornos del sistema inmunitario: anafilaxis.
- Infecciones e infestaciones: neumonía por *Pneumocystis jiroveci*.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: neumonitis.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, DRESS (reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos).

Interacciones:

No se han realizado evaluaciones clínicas formales de las interacciones farmacocinéticas entre el clorhidrato de bendamustina y otros fármacos. Los metabolitos activos de la bendamustina, la gamma-hidroxi bendamustina (M3) y la N-desmetilbendamustina (M4), se forman a través del citocromo P450 CYP1A2. Los inhibidores de CYP1A2 (por ejemplo, fluvoxamina, ciprofloxacina) tienen potencial para aumentar las concentraciones plasmáticas de bendamustina y disminuir las concentraciones plasmáticas de metabolitos activos. Los inductores de CYP1A2 (por ejemplo, omeprazol, fumar) tienen el potencial de disminuir las concentraciones plasmáticas de bendamustina y aumentar las concentraciones plasmáticas de sus metabolitos activos. Se debe tener precaución o se deben considerar tratamientos alternativos si se necesita un tratamiento concomitante con inhibidores o inductores del CYP1A2.

El papel de los sistemas de transporte activo en la distribución de bendamustina no se ha evaluado completamente. Los datos *in vitro* sugieren que la glicoproteína P, la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) y otros transportadores de flujo de salida pueden tener un papel en el transporte de bendamustina.

Según los datos *in vitro*, no es probable que la bendamustina inhiba el metabolismo vía de las isoenzimas CYP1A2, 2C9/10, 2D6, 2E1 o 3A4/5 del CYP humano, ni induzca el metabolismo de los sustratos de las enzimas del citocromo P450.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación:

Leucemia linfocítica crónica

Dosis recomendada:

La dosis recomendada es de 100 mg/m² administrada por vía intravenosa durante 30 minutos en los días 1 y 2 de un ciclo de 28 días, hasta 6 ciclos.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Retrasos en la dosis, modificaciones de la dosis y reinicio de la terapia para la LLC:

La administración de la inyección de 100 mg/4 ml (25 mg/ml) de clorhidrato de bendamustina debe retrasarse en caso de toxicidad hematológica grado 4 o toxicidad no hematológica grado 2 o clínicamente significativa. Una vez que la toxicidad no hematológica se ha recuperado a $\leq$ Grado 1 y/o los recuentos sanguíneos han mejorado [Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $\geq 1 \times 10^9/L$, plaquetas $\geq 75 \times 10^9/L$], se puede reiniciar el clorhidrato de bendamustina 100 mg/4 ml (25 mg/ml) a discreción del médico tratante.

Modificaciones de dosis para toxicidad hematológica: para toxicidad de grado 3 o superior, reducir la dosis a 50 mg/m² en los días 1 y 2 de cada ciclo; si se repite la toxicidad de grado 3 o superior, reducir la dosis a 25 mg/m² en los días 1 y 2 de cada ciclo.

Modificaciones de dosis para toxicidad no hematológica: para toxicidad de grado 3 clínicamente significativa o mayor, reducir la dosis a 50 mg/m² en los días 1 y 2 de cada ciclo.

El aumento escalonado de la dosis en ciclos subsiguientes puede considerarse a discreción del médico tratante.

Linfoma no Hodgkin

Dosis recomendada:

La dosis recomendada es de 120 mg/m² administrada por vía intravenosa durante 60 minutos en los días 1 y 2 de un ciclo de 21 días, hasta 8 ciclos.

Retrasos en la dosis, modificaciones de la dosis y reinicio de la terapia para el LNH:

La administración de clorhidrato de bendamustina debe retrasarse en caso de toxicidad hematológica de grado 4 o toxicidad no hematológica clínicamente significativa $\geq$ grado 2. Una vez que la toxicidad no hematológica se ha recuperado a $\leq$ Grado 1 y/o los recuentos sanguíneos han mejorado [Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $\geq 1 \times 10^9/L$, plaquetas $\geq 75 \times 10^9/L$], el clorhidrato de bendamustina se puede reiniciar a discreción del médico tratante. Además, la reducción de la dosis puede estar justificada.

Modificaciones de dosis para toxicidad hematológica: para toxicidad grado 4, reducir la dosis a 90 mg/m² en los días 1 y 2 de cada ciclo; si la toxicidad de grado 4 se repite, reducir la dosis a 60 mg/m² en los días 1 y 2 de cada ciclo.

Modificaciones de dosis para toxicidad no hematológica: para toxicidad grado 3 o mayor, reducir la dosis a 90 mg/m² en los días 1 y 2 de cada ciclo; si se repite la toxicidad grado 3 o superior, reducir la dosis a 60 mg/m² en los días 1 y 2 de cada ciclo.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Grupo etario

Poblaciones especiales:

Embarazo

Categoría D del embarazo. El clorhidrato de bendamustina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La bendamustina causó malformaciones en animales, cuando se administró una dosis única a animales en gestación. Se debe recomendar a las mujeres que eviten quedar embarazadas mientras reciben clorhidrato de bendamustina y durante los 3 meses posteriores a la interrupción del tratamiento. Si se usa este medicamento durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, se debe informar a la paciente sobre el peligro potencial para el feto. Se debe aconsejar a los hombres que reciben clorhidrato de bendamustina que utilicen anticonceptivos confiables durante el mismo período de tiempo.

Lactancia

Se desconoce si este medicamento se excreta en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche materna y debido a la posibilidad de que se presenten reacciones adversas graves en los lactantes y la tumorigenicidad demostrada para la bendamustina en estudios con animales, se debe decidir si interrumpir la lactancia o interrumpir la administración del medicamento, teniendo en cuenta la importancia de La droga a la madre.

Uso pediátrico

No se ha establecido la eficacia del clorhidrato de bendamustina en pacientes pediátricos. El clorhidrato de bendamustina se evaluó en un solo ensayo de fase 1/2 en pacientes pediátricos con leucemia. El perfil de seguridad del clorhidrato de bendamustina en pacientes pediátricos fue consistente con el observado en adultos, y no se identificaron nuevas señales de seguridad.

El ensayo incluyó pacientes pediátricos de 1 a 19 años con leucemia aguda recidivante o refractaria, incluidos 27 pacientes con leucemia linfocítica aguda (LLA) y 16 pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA). El clorhidrato de bendamustina se administró como una infusión intravenosa durante 60 minutos en los días 1 y 2 de cada ciclo de 21 días. Se evaluaron dosis de 90 y 120 mg / m². La parte de Fase 1 del estudio determinó que la dosis recomendada de clorhidrato de bendamustina para la Fase 2 en pacientes pediátricos era de 120 mg/m². Un total de 32 pacientes ingresaron a la fase 2 del estudio a la dosis recomendada y fueron evaluados para la respuesta. No hubo respuesta al tratamiento (CR + CRp) en ningún paciente con esta dosis.

Sin embargo, hubo 2 pacientes con LLA que lograron una RC a una dosis de 90 mg/m² en la parte de la Fase 1 del estudio.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En el ensayo pediátrico mencionado anteriormente, se evaluó la farmacocinética del clorhidrato de bendamustina en dosis de 90 y 120 mg/m² en 5 y 38 pacientes, respectivamente, de 1 a 19 años (edad promedio de 10 años). El aclaramiento medio ajustado de la bendamustina en la superficie corporal geométrica fue de 14,2 L/h/m². Las exposiciones (AUC₀₋₂₄ y C_{max}) a la bendamustina en pacientes pediátricos después de una infusión intravenosa de 120 mg/m² durante 60 minutos fueron similares a las de pacientes adultos después de la misma dosis de 120 mg/m².

Uso geriátrico

En los estudios de LLC y LNH, no hubo diferencias clínicamente significativas en el perfil de reacción adversa entre pacientes geriátricos (≥ 65 años) y pacientes más jóvenes.

Leucemia linfocítica crónica.

En el estudio clínico de LLC aleatorizado, 153 pacientes recibieron clorhidrato de bendamustina. La tasa de respuesta general para los pacientes menores de 65 años fue del 70% (n=82) para el clorhidrato de bendamustina y del 30% (n=69) para el clorambucil.

La tasa de respuesta general para pacientes de 65 años o más fue del 47% (n=71) para el clorhidrato de bendamustina y del 22% (n=79) para el clorambucil.

En pacientes menores de 65 años, la media de supervivencia libre de progresión fue de 19 meses en el grupo de clorhidrato de bendamustina y de 8 meses en el grupo de clorambucil. En pacientes de 65 años o más, la media de supervivencia libre de progresión fue de 12 meses en el grupo de clorhidrato de bendamustina y de 8 meses en el grupo de clorambucil.

Linfoma no Hodgkin.

La eficacia (tasa de respuesta global y duración de la respuesta) fue similar en pacientes menores y mayores de 65 años. Independientemente de la edad, los 176 pacientes experimentaron al menos una reacción adversa.

Método de administración

La solución concentrada para infusión debe diluirse con solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg / ml (0,9%) y luego administrarse por infusión intravenosa. Se debe utilizar una técnica aséptica.

1. Dilución

Extraer asépticamente el volumen necesario para la dosis requerida del vial de bendamustina 180 mg / 4 ml. Diluya la dosis total recomendada de hidrocloreto de bendamustina 180 mg / 4 ml con una solución de cloruro de sodio al 0,9% para producir un volumen final de aproximadamente 500 ml.



Al diluir el producto, debe tenerse en cuenta que la concentración (45 mg / ml) de bendamustina es más alta que en los concentrados habituales de bendamustina como resultado de la reconstitución de medicamentos que contienen bendamustina en polvo.

El clorhidrato de bendamustina 180 mg / 4 ml debe diluirse con una solución de cloruro de sodio al 0,9% y no con otras soluciones inyectables.

2. Administración

La solución se administra mediante infusión intravenosa durante 30-60 min.

- Los viales son para uso en dosis múltiples.
- Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021004613 emitido mediante Acta 02 de 2021 numeral 3.1.5.1 de la SEM. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica con fines de Registro Sanitario
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración con fines de Registro Sanitario
- Inserto versión 01. Septiembre 2020 allegado mediante radicado 20201193882
- Información para prescribir versión 01. Septiembre 2020 allegado mediante radicado 20201193882

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

3.1.5.2 AIRZ-F® POLVO PARA INHALACIÓN EN CÁPSULA DURA

Expediente : 20207760

Radicado : 20211152715

Fecha : 03/08/2021

Interesado : GLENMARK PHARMACEUTICALS COLOMBIA S.A.S.

Composición: Cada cápsula dura contiene Glicopirrolato (Bromuro de Glicopirronio) equivalente a Glicopirronio 12.5 mcg, formoterol fumarato 12 mcg.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Polvo para inhalación en cápsula dura

Indicaciones

La combinación de dosis fija de GLENMARK AIRZ-F® (Glicopirronio y Formoterol Fumarato) Polvo para inhalación está indicado como un tratamiento broncodilatador de mantenimiento para manejar los síntomas en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cuando no se ha logrado control con monoterapia broncodilatadora bien sea con agonista beta adrenérgico de larga acción (LABA) o con antagonista muscarínico de larga acción (LAMA).

La combinación de dosis fija de GLENMARK AIRZ-F® (Glicopirronio y Formoterol Fumarato) Polvo para inhalación no está indicada para el alivio de un empeoramiento agudo de la EPOC.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (Lactosa monohidrato, cápsulas de hidroxipropil metilcelulosa).

Precauciones y Advertencias:

Asma

La FDC de Glicopirronio / Formoterol no debe usarse para tratar el asma.

Broncoespasmo paradójico

En estudios clínicos, no se observó broncoespasmo paradójico con la FDC de Glicopirronio / formoterol a la dosis recomendada. Si se produce un broncoespasmo paradójico, se debe interrumpir el tratamiento con el medicamento y considerar otros tratamientos.

No para uso agudo

La FDC de Glicopirronio / Formoterol no está indicada para el tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como terapia de rescate.

Efectos cardiovasculares

Pueden observarse efectos cardiovasculares, tales como arritmias cardíacas, por ejemplo, fibrilación auricular y taquicardia, después de la administración de antagonistas de los receptores muscarínicos y simpaticomiméticos, incluidos glicopirronio o formoterol. Los pacientes con enfermedad cardiovascular significativa no controlada clínicamente fueron excluidos de los estudios clínicos. La FDC de Glicopirronio / Formoterol debe usarse con precaución en pacientes con trastornos cardiovasculares graves, como cardiopatía isquémica, taquiarritmias o insuficiencia cardíaca grave.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



También se debe tener precaución en pacientes con tirotoxicosis o prolongación conocida o sospechada del intervalo QTc.

Glicopirronio

Deterioro de la enfermedad y episodios agudos

No se debe iniciar el tratamiento con glicopirronio en pacientes durante episodios de EPOC de deterioro agudo o potencialmente mortales. El glicopirronio no se ha estudiado en sujetos con empeoramiento agudo de la EPOC. El inicio de glicopirronio en este caso no es apropiado.

El glicopirronio no debe usarse para el alivio de síntomas agudos, es decir, como terapia de rescate para el tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo. No se ha estudiado el glicopirronio en el alivio de los síntomas agudos y no se deben utilizar dosis adicionales para ese propósito. Los síntomas agudos deben tratarse con un agonista-beta 2 de acción corta para inhalación.

La EPOC puede empeorar de forma aguda durante un período de horas o de forma crónica durante varios días o más. Si el glicopirronio controla por más tiempo los síntomas de broncoconstricción; el agonista beta 2 de acción corta inhalado por el paciente se vuelve menos eficaz; o el paciente necesita más inhalaciones de un agonista beta 2 de acción corta de lo habitual, estos pueden ser marcadores de empeoramiento de la enfermedad. En este contexto, se debe realizar una reevaluación del paciente y del régimen de tratamiento de la EPOC de inmediato. En esta situación no es apropiado aumentar la dosis diaria de glicopirronio más allá de la dosis recomendada.

Broncoespasmo paradójico

Al igual que con otros medicamentos inhalados, el glicopirronio puede producir un broncoespasmo paradójico que puede ser mortal. Si se produce un broncoespasmo paradójico después de la administración de glicopirronio, este debe tratarse inmediatamente con un broncodilatador de acción corta por inhalación. Se debe suspender inmediatamente la administración de glicopirronio e instituir una terapia alternativa.

Reacciones de hipersensibilidad inmediata.

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad inmediata después de la administración de glicopirronio. Si se presentan signos que sugieran reacciones alérgicas, en particular, angioedema (incluyendo dificultad para respirar o tragar, hinchazón de la lengua, labios y cara), urticaria o erupción cutánea, se debe suspender inmediatamente el glicopirronio e instituir una terapia alternativa. El glicopirronio debe usarse con precaución en pacientes con hipersensibilidad grave a las proteínas de la leche.

Empeoramiento del glaucoma de ángulo estrecho

El glicopirronio debe usarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho. Los médicos y los pacientes deben estar atentos a los signos y síntomas del glaucoma agudo de ángulo estrecho (p. ej., Dolor o malestar ocular, visión borrosa, halos visuales o

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



imágenes coloreadas en asociación con ojos rojos por congestión conjuntival y edema corneal). Indique a los pacientes que consulten a un médico inmediatamente si se desarrolla alguno de estos signos o síntomas.

Empeoramiento de la retención urinaria

El glicopirronio debe usarse con precaución en pacientes con retención urinaria. Los médicos y los pacientes deben estar alerta a los signos y síntomas de retención urinaria (p. ej., Dificultad para orinar, dolor al orinar), especialmente en pacientes con hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga. Indique a los pacientes que consulten a un médico inmediatamente si se desarrolla alguno de estos signos o síntomas.

Formoterol fumarato

Condiciones concomitantes

Se requiere especial cuidado y supervisión, con especial énfasis en los límites de dosis, en pacientes que reciben formoterol cuando pueden existir las siguientes condiciones:

Cardiopatía isquémica, arritmias cardíacas, especialmente bloqueo auriculoventricular de tercer grado, descompensación cardíaca grave, estenosis aórtica subvalvular idiopática, hipertensión grave, aneurisma, feocromocitoma, miocardiopatía hipertrófica obstructiva, tirototoxicosis u otros trastornos cardiovasculares graves, como taquiarritmias graves o insuficiencia cardíaca grave.

El formoterol puede inducir la prolongación del intervalo QTc. Se debe tener precaución al tratar a pacientes con prolongación del intervalo QTc y en pacientes tratados con medicamentos que afectan el intervalo QTc.

Se debe tener precaución al coadministrar teofilina y formoterol en pacientes con afecciones cardíacas preexistentes.

Debido al efecto hiperglucémico de los estimulantes β_2 , incluido el formoterol, se recomiendan controles adicionales de glucosa en sangre en pacientes diabéticos.

Hipopotasemia

La terapia con agonistas β_2 , incluido el formoterol, puede producir hipopotasemia potencialmente grave. Se recomienda especial precaución en asma grave, ya que este efecto puede verse potenciado por la hipoxia y el tratamiento concomitante. Se recomienda controlar los niveles séricos de potasio en tales situaciones.

Broncoespasmo paradójico

Al igual que con otras terapias de inhalación, debe tenerse en cuenta la posibilidad de broncoespasmo paradójico. Si ocurre, la preparación debe suspenderse inmediatamente y sustituirse por una terapia alternativa.

Este medicamento contiene menos de 500 microgramos de lactosa monohidrato por dosis administrada. Esta cantidad normalmente no causa problemas en pacientes intolerantes a

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



la lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Vía de administración incorrecta

Se han notificado casos de pacientes que ingirieron por error cápsulas de formoterol en lugar de colocar las cápsulas en el dispositivo de inhalación. La mayoría de estas ingestiones no se asociaron con efectos secundarios. Los proveedores de atención médica deben conversar con el paciente sobre cómo usar correctamente el formoterol. Si un paciente al que se le recetó formoterol no experimenta una mejoría respiratoria, el proveedor de atención médica debe preguntar cómo el paciente está usando el formoterol.

Reacciones adversas

Glicopirronio / Formoterol fumarato dihidrato DPI (12,5 / 12 mcg)

Se realizó un estudio paralelo de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con activo, comparativo, prospectivo, multicéntrico, para evaluar la eficacia y seguridad de la FDC de glicopirronio / formoterol fumarato dihidrato DPI (12,5 / 12 mcg) administrado como una sola inhalación dos veces al día en comparación con la administración única de Glenmark Airz™ una vez al día en sujetos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Se incluyó un total de 330 sujetos aleatorizados en la población de seguridad. En general, la incidencia de EA en la población de seguridad fue baja (39,7%; 131/330) y comparable en los 2 grupos de tratamiento (37,8% [62/164] en el grupo de Glicopirronio / formoterol fumarato dihidrato frente al 41,6% [69/166] en el grupo Glenmark Airz®). La mayoría de los EA fueron de intensidad leve o moderada.

La incidencia de EAETs fue baja (36,1%; 119/330) y comparable en los 2 grupos de tratamiento (34,1% en el grupo de Glicopirronio / formoterol fumarato deshidratado versus 38,0% en el grupo de Glenmark Airz®). La mayoría de los EAET fueron de intensidad leve o moderada y no estaban relacionados con el fármaco de estudio.

Entre los sujetos que recibieron Glicopirronio / formoterol fumarato dihidrato, los EAET notificados con más frecuencia (que ocurren en al menos cinco sujetos) por PT en el orden decreciente de incidencia fueron retención urinaria (9 [5,5%]), pirexia (8 [4,3%]), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (7 [4,3%]), infección del tracto respiratorio superior e hiperglucemia (6 [3,7%] cada una) y diarrea y vómitos (5 [3,0%] cada una). En el grupo de Glenmark Airz®, los EA notificados con mayor frecuencia (que ocurren en al menos cinco sujetos) por PT en el orden decreciente de incidencia fueron retención urinaria (12 [7,2%]), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (10 [6,0%]), pirexia (8 [4,8%]), dolor, infección del tracto respiratorio superior e hiperglucemia (6 [3,6%] cada una) y estreñimiento (5 [3,0%]).

La incidencia de EAETs relacionados con el fármaco del estudio fue comparable entre los 2 grupos de tratamiento (6,7% en el grupo de Glicopirronio / Formoterol fumarato dihidrato

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



frente al 9,0% en el grupo de Glenmark Airz®). En el grupo de Glicopirronio / formoterol fumarato dihidrato, los EAET relacionados con el fármaco del estudio fueron hiperglucemia (5 [3,0%]), dolor abdominal y diarrea (3 [1,8%] cada uno), vómitos, retención urinaria (2 [1,2%] cada uno) e insomnio (1 [0,6%]). En el grupo de Glenmark Airz®, los EAET relacionados con el fármaco del estudio fueron hiperglucemia (5 [3,0%]), retención urinaria (3 [1,8%]), dolor abdominal y pirexia (2 [1,2%] cada uno), dolor, temblor, insomnio, proteinuria y estenosis uretral (1 [0,6%] cada una).

Glicopirronio

Las siguientes reacciones adversas se describen con mayor detalle, en otras secciones

- Broncoespasmo paradójico.
- Reacciones de hipersensibilidad inmediata.
- Empeoramiento del glaucoma de ángulo estrecho.
- Empeoramiento de la retención urinaria.

Experiencia en ensayos clínicos

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

La base de datos de seguridad de glicopirronio (Glicopirrolato) incluyó a 3415 sujetos con EPOC en cuatro ensayos de función pulmonar de 12 semanas y un estudio de seguridad a largo plazo de 52 semanas. Un total de 1202 sujetos recibieron tratamiento con Glicopirrolato 15,6 mcg (equivalente a 12,5 mcg de glicopirronio) dos veces al día (BID). Los datos de seguridad que se describen a continuación se basan en los cuatro ensayos de 12 semanas y el ensayo de 52 semanas.

Pruebas de 12 semanas

La incidencia de reacciones adversas asociadas con el glicopirronio en la siguiente tabla se basa en cuatro ensayos controlados con placebo de 12 semanas en 2908 sujetos con EPOC. En la población total, el 61,2% de los pacientes tenía EPOC moderada y el 37,8% tenía EPOC grave. En estos ensayos, 951 sujetos recibieron Glicopirrolato 15.6 mcg BID (Glicopirronio 12 mcg), 511 sujetos recibieron indacaterol 27.5 mcg BID, 508 sujetos recibieron una combinación de dosis fija de indacaterol / Glicopirrolato 27.5 mcg / 15.6 mcg BID y 938 sujetos recibieron placebo. En general, el 62% eran hombres, el 90% eran caucásicos y la edad media era de 63 años (rango entre 41 y 89 años). En esta población, el 53% se identificaron como fumadores actuales con un historial de tabaquismo promedio de 48 paquetes-año.

Las reacciones adversas más comunes (incidencia mayor o igual al 2% y mayor que el placebo) fueron infección del tracto respiratorio superior y nasofaringitis. La proporción de

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



sujetos que interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas fue del 2,4% para los pacientes tratados con glicopirronio y del 3,8% para los pacientes tratados con placebo.

Reacciones adversas con Glicopirronio (incidencia mayor o igual al 1% y mayor que el placebo) en pacientes con EPOC

Reacción adversa	Glicopirrolato 15,6 mcg (equivalente a 12,5 mcg de Glicopirronio) BID (N=951) n (%)	Placebo (N=938) n (%)
Infección del tracto respiratorio superior	32 (3,4)	22 (2,3)
Nasofaringitis	20 (2,1)	18 (1,9)
Infección del tracto urinario	13 (1,4)	12 (1,3)
Sinusitis	13 (1,4)	7 (0,7)
Dolor orofaríngeo	17 (1,8)	11 (1,2)

Otras reacciones adversas que ocurren con más frecuencia con glicopirronio que con placebo, pero con una incidencia de menos del 1% incluyen erupción cutánea, prurito, gastroenteritis, hipersensibilidad, fibrilación auricular, insomnio, dolor en las extremidades, disuria, vómitos, tos productiva y diabetes mellitus / hiperglucemia.

Prueba de 52 semanas

En un ensayo de seguridad a largo plazo, 507 sujetos fueron tratados durante 52 semanas con Glicopirrolato 15,6 mcg dos veces al día o indacaterol 75 mcg una vez al día. Las características demográficas y basales del ensayo de seguridad a largo plazo fueron similares a las de los ensayos de eficacia controlados con placebo descritos anteriormente. Las reacciones adversas notificadas en el ensayo de seguridad a largo plazo coincidieron con las observadas en los ensayos controlados con placebo de 12 semanas. Las reacciones adversas adicionales que ocurrieron con una frecuencia mayor o igual al 2% en el grupo que recibió Glicopirrolato 15.6 mcg dos veces al día que excedieron la frecuencia de indacaterol 75 mcg una vez al día en este ensayo fueron: diarrea, náuseas, dolor abdominal superior, fatiga, bronquitis, neumonía, rinitis, dolor de espalda, artralgia, disnea y sibilancias.

Experiencia de post comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas adicionales durante el uso de Glicopirrolato posterior a la aprobación en todo el mundo, en dosis superiores a las recomendadas. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco. Estas reacciones adversas son: angioedema, broncoespasmo paradójico y disfonía.

Formoterol fumarato

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas (Tabla siguiente) se clasifican en orden descendente de frecuencia de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $<1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $<1/100$); rara ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$); muy raras ($<1/10.000$); desconocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se clasifican en orden decreciente de gravedad.

Trastornos del sistema inmunológico	
Muy raro	Hipersensibilidad (incluye hipotensión, edema angioneurótico)
Raro	Reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo, broncoespasmo, exantema, urticaria, prurito.
Trastornos del Metabolismo y nutrición	
Raro	Hipopotasemia

Muy raro	Hiper glucemia
Trastornos psiquiátricos	
Poco frecuentes:	Agitación, ansiedad, nerviosismo, inquietud, insomnio
Trastornos del sistema nervioso central	
Frecuentes:	Dolor de cabeza, temblor
Poco frecuentes:	Mareo
Muy raro	Disgeusia
Trastornos cardiacos	
Frecuentes:	Palpitaciones
Poco frecuentes:	Taquicardia
Raro:	Arritmias cardiacas, por ejemplo, fibrilación auricular, taquicardia supraventricular, extrasístoles
Muy raro	Edema periférico. Angina de pecho, prolongación del intervalo QTc
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.	
Poco frecuentes:	Broncoespasmo, irritación de garganta, incluye broncoespasmo paradójico, exacerbación aguda del asma *
Desconocido:	Tos**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Desconocido:	Erupción**
Trastornos gastrointestinales	
Poco frecuentes	Boca seca
Raro:	Náusea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Poco frecuentes	Calambres musculares, mialgia
Investigaciones	
Desconocido	Aumento de la presión arterial (incluye la hipertensión) **
Trastornos vasculares	
Muy raro	Variaciones en la presión arterial

* El porcentaje de pacientes con exacerbaciones graves del asma en los estudios clínicos fue mayor para el Formoterol que para el placebo, y el mayor desequilibrio numérico se observó en niños de 5 a 12 años.

** Estos eventos adversos se notificaron en pacientes tratados con Formoterol durante la experiencia poscomercialización.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Como ocurre con todas las terapias de inhalación, en casos muy raros pueden producirse broncoespasmos paradójicos. El tratamiento con agonistas β_2 puede resultar en un aumento de los niveles sanguíneos de insulina, ácidos grasos libres, glicerol y cuerpos cetónicos. El excipiente lactosa contiene pequeñas cantidades de proteínas de la leche. Estos pueden causar reacciones alérgicas

Interacciones

Glicopirronio

Estudios de inhibición in vitro

Los estudios de inhibición in vitro demostraron que el Glicopirrolato no tiene una capacidad relevante para inhibir CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4/5, los transportadores de salida MDR1, MRP2 o MXR, ni los transportadores de captación OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 u OCT2. Los estudios de inducción enzimática in vitro no indicaron una inducción clínicamente relevante por Glicopirrolato para ninguna de las isoenzimas del citocromo P450 evaluadas, así como para UGT1A1 y los transportadores MDR1 y MRP2.

En un estudio clínico en voluntarios sanos, la cimetidina, un inhibidor del transporte de cationes orgánicos que se cree contribuye a la excreción renal de Glicopirrolato, aumentó la exposición sistémica total (AUC) al Glicopirrolato en un 22% y disminuyó el aclaramiento renal en un 23%.

Simpaticomiméticos, metilxantinas, esteroides

En estudios clínicos, la administración concomitante de broncodilatadores simpaticomiméticos (beta-agonistas) de acción corta y de acción prolongada (incluido indacaterol), metilxantinas, esteroides orales y de inhalación con glicopirronio no mostró aumentos en las reacciones adversas al fármaco.

Anticolinérgicos

Existe la posibilidad de una interacción aditiva con el uso concomitante de los medicamentos anticolinérgicos. Por tanto, evite la coadministración de glicopirronio con otros fármacos que contengan anticolinérgicos, ya que esto puede provocar un aumento de los efectos anticolinérgicos indeseables.

Formoterol fumarato

No hay datos clínicos que respalden los consejos que se dan a continuación, pero a partir de la consideración de los primeros principios, se podría esperar las siguientes interacciones:

Fármacos como quinidina, disopiramida, procainamida, fenotiazinas, antihistamínicos, antidepresivos tricíclicos y eritromicina pueden estar asociados con la prolongación del intervalo QT y un mayor riesgo de arritmia ventricular.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La administración concomitante de otros agentes simpaticomiméticos puede potenciar los efectos indeseables del formoterol y puede requerir una titulación de la dosis.

La administración de formoterol a pacientes en tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa, macrólidos o antidepresivos tricíclicos debe realizarse con precaución, ya que puede potenciarse la acción de los estimulantes adrenérgicos β_2 sobre el sistema cardiovascular.

El tratamiento concomitante con derivados de xantina, esteroides o diuréticos puede potenciar un posible efecto hipopotasémico de los agonistas β_2 . La hipopotasemia puede aumentar la susceptibilidad a las arritmias cardíacas (por ejemplo, en pacientes tratados con digitálicos).

Existe un riesgo elevado de arritmias en pacientes que reciben anestesia concomitante con hidrocarburos halogenados.

Los efectos broncodilatadores del formoterol pueden potenciarse con fármacos anticolinérgicos. Los bloqueadores β -adrenérgicos pueden debilitar o antagonizar el efecto del formoterol. Por lo tanto, el formoterol no debe administrarse junto con bloqueadores β -adrenérgicos (incluido el colirio) a menos que existan razones de peso para su uso.

Vía de administración: Inhalatoria Oral

Dosificación y grupo etario

Posología:

Solo para inhalación oral. No trague las cápsulas, ya que no se obtendrán los efectos previstos en los pulmones. Las cápsulas solo deben usarse con el dispositivo inhalador.

La dosis recomendada es la inhalación del contenido de una cápsula dos veces al día con el inhalador.

Se recomienda administrar la combinación de dosis fija de GLENMARK AIRZ-F® (Glicopirronio y formoterol fumarato) Polvo para inhalación, a la misma hora del día todos los días (1 cápsula por la mañana y 1 cápsula por la noche).

No se recomienda la administración más frecuente o de un mayor número de inhalaciones (más de 1 cápsula dos veces al día) de la combinación de dosis fija de GLENMARK AIRZF® (Glicopirronio y formoterol fumarato) Polvo para inhalación.

Uso en poblaciones especiales

No se requiere ajuste de dosis para pacientes geriátricos, pacientes con insuficiencia hepática o pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Pacientes geriátricos:

Según los datos disponibles, no se justifica ningún ajuste de la dosis de glicopirronio o formoterol en pacientes geriátricos. Los datos disponibles sobre formoterol de los ensayos clínicos realizados en pacientes de edad avanzada no sugieren que la dosis deba ser diferente a la de otros adultos.

Pacientes con insuficiencia renal :

No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. La combinación de dosis fija de GLENMARK AIRZ-F® (Glicopirronio y formoterol fumarato) Polvo para inhalación debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG estimada inferior a 30 ml / min / 1,73 m²), incluidos aquellos con enfermedad renal en etapa terminal que requieren diálisis, si el beneficio esperado supera el riesgo potencial ya que la exposición sistémica al glicopirronio puede aumentar en esta población.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática. No se han estudiado los efectos de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética del glicopirronio ni el formoterol fumarato.

Pacientes pediátricos:

La combinación de dosis fija de GLENMARK AIRZ-F® (Glicopirronio y formoterol fumarato) Polvo para inhalación no está indicada para su uso en niños. No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de la combinación de dosis fija de GLENMARK AIRZ-F® (Glicopirronio y formoterol fumarato) Polvo para inhalación en pacientes pediátricos.

Método de administración

Solo para uso por inhalación oral.

Las cápsulas deben administrarse solo con su dispositivo.

Las cápsulas solo deben sacarse del envase inmediatamente antes de su uso. Las cápsulas no deben tragarse.

Se debe instruir a los pacientes sobre cómo administrar correctamente el medicamento. Se debe preguntar a los pacientes que no experimentan una mejoría en la respiración si ingieren el medicamento en lugar de inhalarlo.

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 nueva forma farmacéutica con fines de obtención de registro sanitario
- Evaluación farmacológica de nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto Versión 001-Julio 2021 allegada mediante radicado 20211152715

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Información para Prescribir Versión Julio 2021 allegada mediante radicado 20211152715
- Plan gestión de riesgo
- PGR:

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

3.1.5.3 SKUDEXA® 75 MG / 25 MG GRANULADO PARA SOLUCIÓN ORAL EN SACHET

Expediente : 20208446

Radicado : 20211160003

Fecha : 11/08/2021

Interesado : A. MENARINI LATIN AMERICA S.L.U SUCURSAL COLOMBIA

Composición:

Cada Sachet contiene hidrocloreto de tramadol 75 mg y Dexketoprofeno (como Dexketoprofeno Trometamol) 25 mg

Forma farmacéutica: Granulado para Solución oral en sachet

Indicaciones

Tratamiento sintomático a corto plazo (máximo 5 días) del dolor agudo de moderado a intenso en pacientes adultos cuyo dolor requiera una combinación de tramadol y dexketoprofeno.

Contraindicaciones

Se deben tener en cuenta las contraindicaciones descritas para dexketoprofeno y tramadol como principios activos independientes.

Skudexa está contraindicado en la cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario)

No se debe administrar dexketoprofeno en los siguientes casos:

- hipersensibilidad al dexketoprofeno, a cualquier otro AINE o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- pacientes en los cuales sustancias con acción similar (p. ej., ácido acetilsalicílico, u otros AINE) precipitan ataques de asma, broncoespasmo, rinitis aguda, o causan pólipos nasales, urticaria o edema angioneurótico.
- reacciones fotoalérgicas o fototóxicas conocidas durante el tratamiento con ketoprofeno o fibratos.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- pacientes con úlcera péptica/hemorragia gastrointestinal activa o con cualquier antecedente de sangrado, ulceración o perforación gastrointestinal.
- pacientes con antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación relacionados con tratamientos anteriores con AINE.
- pacientes con dispepsia crónica.
- pacientes con otras hemorragias activas u otros trastornos hemorrágicos.
- pacientes con la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.
- pacientes con insuficiencia cardíaca grave.
- pacientes con disfunción renal moderada a grave (aclaramiento de creatinina ≤ 59 ml/min).
- pacientes con disfunción hepática grave (puntuación de Child-Pugh C).
- pacientes con diátesis hemorrágica y otros trastornos de la coagulación.
- pacientes con deshidratación grave (causada por vómitos, diarrea o ingesta insuficiente de líquidos).

No se debe administrar tramadol en los siguientes casos:

- Pacientes menores de 18 años
- hipersensibilidad a tramadol o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- en intoxicación aguda por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides o medicamentos psicótrpos.
- en pacientes en tratamiento con inhibidores de la MAO, o que los han tomado en los últimos 14 días.
- en pacientes con epilepsia que no esté controlada adecuadamente por el tratamiento.
- depresión respiratoria grave.

Skudexa está contraindicado durante el embarazo y la lactancia.

Precauciones y Advertencias

Se deben tener en cuenta las advertencias y precauciones descritas para dexketoprofeno y tramadol como principios activos independientes.

Dexketoprofeno

Administrar con precaución en pacientes con historia de condiciones alérgicas. Debe evitarse la administración concomitante de dexketoprofeno con otros AINE incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2.

Puede reducirse la aparición de efectos indeseables si se utiliza la dosis eficaz más baja durante el menor tiempo posible para el control de los síntomas.

Seguridad gastrointestinal

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Se han descrito hemorragias gastrointestinales, úlceras o perforaciones, que pueden ser mortales, con todos los AINE en cualquier momento del tratamiento, con o sin síntomas de previo aviso o antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves. Deberá suspenderse el tratamiento con dexketoprofeno cuando ocurra una hemorragia gastrointestinal o úlcera.

El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor a dosis de AINE elevadas, en pacientes con historia de úlcera, sobretodo con hemorragia o perforación (ver sección 4.3) y en pacientes de edad avanzada.

Como en todos los AINE, cualquier historia de esofagitis, gastritis y/o úlcera péptica debe ser revisada para asegurar su total curación antes de iniciar el tratamiento con dexketoprofeno trometamol. En los pacientes con síntomas gastrointestinales o historia de enfermedad gastrointestinal, se debe vigilar la aparición de trastornos gastrointestinales, especialmente hemorragia gastrointestinal.

Los AINE se administrarán con precaución en pacientes con historia de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn) ya que puede exacerbarse su enfermedad.

En estos pacientes y en los que requieren el uso concomitante de dosis bajas de ácido acetilsalicílico o de otros fármacos que puedan incrementar el riesgo gastrointestinal deberá considerarse la terapia combinada con agentes protectores (p.ej. Misoprostol o inhibidores de la bomba de protones), (ver siguiente y sección 4.5).

Los pacientes con historia de toxicidad gastrointestinal, en especial los pacientes de edad avanzada, deberán comunicar cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente hemorragia gastrointestinal) sobretodo en las etapas iniciales del tratamiento.

Se aconsejará precaución a los pacientes que reciben medicaciones concomitantes que puedan incrementar el riesgo de úlcera o hemorragia, tales como corticosteroides orales, anticoagulantes como warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o agentes antiagregantes como el ácido acetilsalicílico.

Seguridad renal

Se debe tener precaución en pacientes con alteraciones de la función renal. En estos pacientes, la utilización de AINE puede provocar un deterioro de la función renal, retención de líquidos y edema. También se debe tener precaución en pacientes que reciban diuréticos o en aquellos que puedan desarrollar hipovolemia ya que existe un aumento del riesgo de nefrotoxicidad.

Durante el tratamiento se debe asegurar una ingesta adecuada de líquidos para prevenir deshidratación y un posible aumento de la toxicidad renal asociada.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Como todos los AINE puede elevar los niveles plasmáticos de nitrógeno ureico y de creatinina. Al igual que otros inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas, puede asociarse a efectos indeseables del sistema renal que pueden dar lugar a nefritis glomerular, nefritis intersticial, necrosis papilar renal, síndrome nefrótico e insuficiencia renal aguda.

Seguridad hepática

Se debe tener precaución en pacientes con alteraciones de la función hepática. Como otros AINE, puede producir pequeñas elevaciones transitorias de alguno de los parámetros hepáticos, y también incrementos significativos de la aspartato aminotransferasa (AST), también conocida como transaminasa glutámico- oxalacética sérica (SGOT), y de la alanina aminotransferasa (ALT), también conocida como transaminasa glutámico-pirúvica sérica (SGTP). En caso de un incremento relevante de estos parámetros deberá suspenderse el tratamiento.

Seguridad cardiovascular y cerebrovascular

Es necesario controlar y aconsejar apropiadamente a los pacientes con historia de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca congestiva de leve a moderada, ya que se ha notificado retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con AINE. Debe extremarse la precaución en pacientes con historia de cardiopatía, en particular en pacientes con episodios previos de insuficiencia cardíaca ya que existe un mayor riesgo de desencadenar un fallo cardíaco.

Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el empleo de algunos AINE (especialmente en dosis altas y en tratamientos de larga duración) se puede asociar con un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (p. ej., infarto de miocardio o ictus). No existen datos suficientes para poder excluir dicho riesgo en el caso de dexketoprofeno.

Los pacientes que presenten hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica establecida, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas sólo deberían recibir tratamiento con dexketoprofeno tras considerarlo cuidadosamente. Debería realizarse una valoración similar antes de iniciar un tratamiento de larga duración en pacientes con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (p.ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores).

Todos los AINE no selectivos pueden inhibir la agregación plaquetaria y prolongar el tiempo de sangrado por inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Por lo tanto, no se recomienda el uso de dexketoprofeno en pacientes que reciban otras terapias que puedan alterar la hemostasia, tales como warfarina u otros cumarínicos o heparinas.

Reacciones cutáneas

Muy raramente, y asociadas al uso de AINE, se han comunicado reacciones cutáneas graves (algunas de ellas mortales) que incluyen dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (ver sección 4.8). Parece que los pacientes tienen un mayor riesgo de sufrir estos acontecimientos al inicio del tratamiento; la aparición del acontecimiento ocurrió en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Se debería interrumpir la administración de dexketoprofeno tras la primera aparición de una erupción cutánea, lesiones en las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Enmascaramiento de síntomas de infecciones subyacentes El dexketoprofeno puede enmascarar los síntomas de una infección, lo que puede retrasar el inicio del tratamiento adecuado y empeorar así el resultado de la infección. Esto se ha observado en la neumonía bacteriana adquirida comunitariamente y en las complicaciones bacterianas de la varicela. Cuando este medicamento se administra para aliviar el dolor en relación con una infección, se recomienda vigilar la infección. En entornos no hospitalarios, el paciente debe consultar a un médico si los síntomas persisten o empeoran.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada sufren una mayor incidencia de reacciones adversas a los AINE, especialmente hemorragia y perforación gastrointestinal, que pueden ser mortales (ver sección 4.2). Estos pacientes deberían iniciar el tratamiento con la dosis más baja posible.

Los pacientes de edad avanzada están más predispuestos a sufrir alteraciones de la función renal, cardiovascular o hepática.

Otra información

Se debe tener especial precaución en pacientes con:

- trastornos congénitos del metabolismo de las porfirinas (p. ej. porfiria aguda intermitente)
- deshidratación
- después de cirugía mayor

Muy raramente se han observado reacciones de hipersensibilidad aguda graves (p. ej., shock anafiláctico).

Debe interrumpirse el tratamiento ante los primeros síntomas de reacciones de hipersensibilidad graves tras la toma de dexketoprofeno. Dependiendo de los síntomas, cualquier procedimiento médico necesario debe ser iniciado por profesionales sanitarios especialistas.

Los pacientes con asma, combinado con rinitis crónica, sinusitis crónica, y/o pólipos nasales tienen un mayor riesgo de sufrir alergia al ácido acetilsalicílico y/o a los AINE que el resto de la población. La administración de este medicamento puede provocar ataques de asma o broncoespasmo, particularmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico o a los AINE.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Excepcionalmente, la varicela puede ser el origen de complicaciones de infecciones cutáneas y de tejidos blandos graves. Hasta la fecha, no se ha podido descartar el papel de los AINE en el empeoramiento de estas infecciones. Por ese motivo, es recomendable evitar el uso de dextetoprofeno en caso de varicela.

Se recomienda administrar con precaución dextetoprofeno en pacientes con trastornos hematopoyéticos, lupus eritematoso sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo.

Como otros AINE, dextetoprofeno puede enmascarar los síntomas de enfermedades infecciosas.

Este medicamento contiene 2,7 g de sacarosa por dosis, esto debe tenerse en cuenta en pacientes con diabetes mellitus. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), problemas de absorción a la glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Tramadol

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

El uso de opiodes puede causar insuficiencia suprarrenal.

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

Tramadol debe administrarse con especial precaución en pacientes con dependencia, con traumatismo craneal, shock, con nivel reducido de consciencia de origen desconocido, trastornos del centro o de la función respiratoria o presión intracraneal elevada.

En pacientes sensibles a opiodes, el medicamento debe administrarse con precaución.

Debe administrarse con precaución en pacientes con depresión respiratoria, o si se administran simultáneamente fármacos depresores del Sistema Nervioso Central (SNC) (ver sección 4.5), o si se excede considerablemente la dosis recomendada (ver apartado 4.9), ya que en estas situaciones no puede excluirse la posibilidad que se produzca depresión respiratoria.

Se han notificado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosificación recomendados. Este riesgo puede aumentar si se excede el límite superior de la dosis diaria recomendada (400 mg).

Adicionalmente, tramadol puede incrementar el riesgo de convulsiones en pacientes que estén recibiendo otra

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



medicación que reduzca el umbral convulsivo (ver sección 4.5). En pacientes epilépticos o pacientes susceptibles de sufrir convulsiones solo se debe usar tramadol en circunstancias excepcionales.

Puede desarrollarse tolerancia y dependencia psíquica y física, en especial después del uso a largo plazo. En pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de medicamentos, el tratamiento con tramadol sólo se debería llevar a cabo durante períodos cortos y bajo estricto control médico. Cuando un paciente ya no necesite tratamiento con tramadol, puede ser aconsejable reducir de forma gradual la dosis para prevenir los síntomas de abstinencia.

Trastornos respiratorios relacionados con el sueño

Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, incluida la apnea central del sueño (CSA) y la hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides aumenta el riesgo de CSA de una manera dependiente de la dosis. En pacientes que presentan CSA, considere disminuir la dosis total de opioides.

Insuficiencia suprarrenal

Los analgésicos opioides pueden ocasionalmente causar insuficiencia suprarrenal reversible que requiere monitorización y terapia de reemplazo de glucocorticoides. Los síntomas de insuficiencia suprarrenal aguda o crónica pueden incluir p. Ej. dolor abdominal intenso, náuseas y vómitos, presión arterial baja, fatiga extrema, disminución del apetito y pérdida de peso.

Riesgo por el uso concomitante de medicamentos sedantes como benzodiacepinas o medicamentos relacionados:

El uso concomitante de Skudexa y medicamentos sedantes como benzodiacepinas o medicamentos

relacionados puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes se debe reservar a pacientes para los que no son posibles opciones alternativas de tratamiento. Si se decide la prescripción concomitante de Skudexa con medicamentos sedantes, se debe usar la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible.

Se debe controlar cuidadosamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. En este sentido, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores para que tengan en cuenta estos síntomas.

Metabolismo del CYP2D6

El tramadol es metabolizado por la enzima hepática CYP2D6. Si un paciente presenta una deficiencia o carencia total de esta enzima, es posible que no se obtenga un efecto analgésico adecuado. Los cálculos indican que hasta el 7 % de la población de raza blanca puede presentar esta deficiencia. Sin embargo, si el paciente es un metabolizador



ultrarrápido, existe el riesgo de desarrollar toxicidad por opioides, incluso a las dosis prescritas de forma habitual.

Los síntomas generales de la toxicidad por opioides son confusión, somnolencia, respiración superficial, pupilas contraídas, náuseas, vómitos, estreñimiento y falta de apetito. En los casos graves, esto puede incluir síntomas de depresión circulatoria y respiratoria, que puede ser potencialmente mortal y muy rara vez mortal. Las estimaciones de prevalencia de metabolizadores ultrarrápidos en diferentes poblaciones se resumen a continuación :

<u>Población</u>	<u>Prevalencia %</u>
Africana/etiope	29 %
Afroamericana	3,4 % a 6,5 %
Asiática	1,2 % a 2 %
Caucásica	3,6 % a 6,5 %
Griega	6,0 %
Húngara	1,9 %
Europea del norte	1 % a 2 %

Reacciones adversas

Los acontecimientos adversos notificados como al menos posiblemente relacionados en los estudios clínicos realizados con Skudexa y las reacciones adversas notificadas en las fichas técnicas de las formulaciones orales de dexketoprofeno y tramadol se relacionan a continuación, clasificados por clases de sistemas de órganos:

Las frecuencias se describen de la siguiente manera:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $<1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Desconocidas (no es estimable a partir de los datos disponibles)



CLASIFICACION MedDRA POR ORGANOS Y SISTEMAS	Reacción adversa	Frecuencia		
		Skudexa	Dexketoprofeno	Tramadol
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitosis	Poco frecuente		
	Neutropenia	-	Muy rara	-
	Trombocitopenia	-	Muy rara	-
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (p.ej., disnea, broncoespasmo, sibilancias, angioedema)	-	Muy rara	Rara
	Reacciones anafilácticas, incluyendo shock anafiláctico.	-	Muy rara	Rara
	Edema laríngeo	Poco frecuente	Rara	-
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Trastorno del apetito			Rara
	Disminución del apetito	-	Rara	-
	Hipoglucemia			Desconocida
	Hipopotasemia	Poco frecuente		

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Trastornos psiquiátricos	Ansiedad		Poco frecuente	Rara
	Trastornos cognitivos			Rara
	Estado de confusión			Rara
	Dependencia			Rara
	Alucinaciones			Rara
	Insomnio		Poco frecuente	
	Alteración del ánimo			Rara
	Pesadillas			Rara
	Alteraciones psicóticas	Poco frecuente		
	Alteración del sueño			Rara
Trastornos del sistema nervioso	Coordinación anormal			Rara
	Mareos	Frecuente	Poco frecuente	Muy frecuente
	Epilepsia			Rara
	Dolor de cabeza	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuente
	Contracciones musculares involuntarias			Rara
	Parestesias		Rara	Rara
	Trastornos sensoriales			Rara
	Somnolencia	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuente
	Alteración del habla			Desconocida
	Sincope		Rara	Rara
	Temblor			Rara
Trastornos oculares	Visión borrosa		Muy rara	Rara
	Midriasis			Desconocida
	Miosis			Rara
	Edema periorbital	Poco frecuente		
Trastornos del oído y del laberinto	Tinnitus		Muy rara	
	Vértigo	Poco frecuente	Poco frecuente	
Trastornos cardíacos	Bradicardia			Rara
	Palpitaciones		Poco frecuente	Poco frecuente
	Taquicardia	Poco frecuente	Muy rara	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Colapso circulatorio			Poco frecuente
	Sofocos		Poco frecuente	
	Crisis hipertensiva	Poco frecuente		
	Hipotensión	Poco frecuente	Muy rara	
	Hipotensión ortostática			Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Bradipnea		Rara	
	Broncoespasmo		Muy rara	
	Disnea		Muy rara	Rara
	Depresión respiratoria			Poco frecuente
	Hipo			Desconocida
Trastornos gastrointestinales	Malestar abdominal			Poco frecuente
	Distensión abdominal	Poco frecuente		Poco frecuente
	Dolor abdominal		Frecuente	
	Estreñimiento	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuente
	Diarrea		Frecuente	Poco frecuente

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



	Sequedad de boca		Poco frecuente	Frecuente
	Dispepsia	Poco frecuente	Frecuente	
	Flatulencias		Poco frecuente	
	Gastritis		Poco frecuente	
	Irritación del tracto gastrointestinal		Poco frecuente	
	Náuseas	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente
	Pancreatitis		Muy rara	
	Úlcera péptica con hemorragia		Rara	
	Úlcera péptica con perforación		Rara	
	Úlcera péptica		Rara	
	Arcadas			Poco frecuente
	Vómitos	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis		Rara	
	Daño hepatocelular		Rara	
	Aumento de enzima hepática, incluyendo función hepática alterada y un aumento de la Gamma-glutamyltransferasa	Poco frecuente	Rara	Muy rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné		Rara	
	Edema facial	Poco frecuente	Muy rara	
	Hiperhidrosis	Poco frecuente	Rara	Frecuente
	Reacciones de fotosensibilidad		Muy rara	
	Prurito		Muy rara	Poco frecuente
	Rash		Poco frecuente	Poco frecuente
	Síndrome de Stevens Johnson		Muy rara	
	Necrosis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell)		Muy rara	
	Urticaria	Poco frecuente	Rara	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor lumbar		Rara	
	Debilidad			Rara
Trastornos renales y urinarios	Disuria			Rara
	Hematuria	Poco frecuente		
	Trastornos en la micción			Rara
	Nefritis		Muy rara	
	Síndrome nefrótico		Muy rara	
	Poliuria		Rara	
	Insuficiencia renal aguda		Rara	
	Retención urinaria			Rara
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Alteraciones menstruales		Rara	
	Alteraciones prostáticas		Rara	
Trastornos generales y	Astenia	Poco frecuente	Poco frecuente	

Acta IVU. 23 DE 2021 SEIM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



alteraciones en el lugar de administración	Escalofríos	Poco frecuente	Poco frecuente	
	Malestar general	Poco frecuente		
	Sensación anormal	Poco frecuente		
	Síndrome de abstinencia (agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hiperquinesia, temblor y síntomas gastrointestinales, síntomas: raros; ataques de pánico, ansiedad grave, alucinaciones, parestesias, tinnitus, y síntomas inusuales del SNC-p. ej., confusión, delirio, despersonalización, pérdida del sentido la realidad, paranoia)			Rara/muy rara
	Fatiga		Poco frecuente	Frecuente
	Malestar		Poco frecuente	
	Edema periférico		Rara	
	Dolor		Poco frecuente	
Exploraciones	Aumento de la presión arterial	Poco frecuente	Rara	Rara
	Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Poco frecuente		
	Aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre	Poco frecuente		

Dexketoprofeno-tramadol

Las reacciones adversas que se observaron con mayor frecuencia en los estudios clínicos fueron náuseas, somnolencia, vómitos y mareo (3,8%, 3,6%, 3,0% and 2,8% de los pacientes, respectivamente).

Dexketoprofeno

Gastrointestinal: Las reacciones adversas que se observan con mayor frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Pueden aparecer úlceras pépticas, perforaciones o hemorragias gastrointestinales, algunas veces mortales, especialmente en pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4). Tras la administración, se han notificado casos de náusea, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, melenas, hematemesis, estomatitis ulcerativa, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). Con menor frecuencia, también se ha observado gastritis. En asociación con otros AINE se han notificado casos de edema, hipertensión y fallo cardíaco.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Como con todos los AINE, podrían presentarse las siguientes reacciones adversas: meningitis aséptica, la cual podría ocurrir predominantemente en pacientes con lupus eritematoso sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo; y reacciones hematológicas (púrpura, anemia aplásica y hemolítica y raramente agranulocitosis e hipoplasia medular).

Reacciones ampollosas incluyendo Síndrome de Stevens Johnson y Necrosis Epidérmica Tóxica (muy raros).

Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el empleo de algunos

AINE (especialmente en dosis altas y en tratamientos de larga duración) puede asociarse con un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (p. ej. infarto de miocardio o ictus).

Tramadol

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente debidas a tramadol son náuseas y mareos, ambas ocurren en más del 10% de los pacientes.

Puede aparecer depresión respiratoria si se excede considerablemente la dosis recomendada y si se administra con otras sustancias depresoras del sistema nervioso central (ver sección 4.5). Se han notificado casos de empeoramiento del asma, aunque no se ha establecido ninguna relación causal.

Se han observado convulsiones epileptiformes principalmente tras la administración de altas dosis de tramadol o tras el tratamiento concomitante con medicamentos que pueden reducir el umbral convulsivo o que por sí mismos inducen convulsiones cerebrales.

Pueden presentarse síntomas de reacciones de abstinencia similares a los que ocurren durante la abstinencia a opiáceos: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hiperquinesia, temblor y síntomas gastrointestinales.

Otros síntomas observados muy raramente tras la interrupción del tratamiento con tramadol son: ataques de pánico, ansiedad severa, alucinaciones, parestesias, tinnitus y síntomas inusuales del sistema nervioso central (Ej.: confusión, delirio, despersonalización, pérdida del sentido de la realidad, paranoia.)

Interacciones

No se han realizado estudios clínicos para evaluar el impacto potencial de las interacciones medicamento- medicamento en el perfil de seguridad de Skudexa. Sin embargo, deben tenerse en cuenta las interacciones notificados para dexketoprofeno y tramadol como principios activos independientes.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Dexketoprofeno

Las siguientes interacciones son aplicables a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en general:

Asociaciones no recomendadas:

- Otros AINE (incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2), incluyendo elevadas dosis de salicilatos (≥ 3 g/día): la administración conjunta de varios AINE puede potenciar el riesgo de úlceras y hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico.
- Anticoagulantes: los AINE pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes, como la warfarina, debido a la elevada unión del dexketoprofeno a proteínas plasmáticas y a la inhibición de la función plaquetaria y al daño de la mucosa gastroduodenal. Si no pudiera evitarse esta combinación, será necesario un estricto control clínico y la monitorización de los parámetros analíticos.
- Heparinas: existe un aumento del riesgo de hemorragia (debido a la inhibición de la función plaquetaria y al daño de la mucosa gastroduodenal). Si no pudiera evitarse esta combinación, será necesario un estricto control clínico y la monitorización de los parámetros analíticos.
- Corticosteroides: existe un aumento del riesgo de ulceración gastrointestinal o hemorragia.
- Litio (descrito con varios AINE): los AINE aumentan los niveles del litio en sangre, los cuales pueden alcanzar valores tóxicos (disminución de la excreción renal del litio). Por tanto este parámetro requiere la monitorización durante el inicio, el ajuste y la finalización del tratamiento con dexketoprofeno.
- Metotrexato, administrado a dosis elevadas, de 15 mg/semana o más: los antiinflamatorios en general aumentan la toxicidad hematológica del metotrexato, debido a una disminución de su aclaramiento renal.
- Hidantoinas (incluyendo fenitoína) y sulfonamidas: los efectos tóxicos de estas sustancias pueden verse incrementados.

Asociaciones que requieren precaución:

- Diuréticos, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), antibióticos aminoglucósidos y antagonistas de los receptores de la angiotensina II: dexketoprofeno puede reducir el efecto de los diuréticos y de los antihipertensivos. En algunos pacientes con compromiso de la función renal (p. ej., pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con compromiso de la función renal), la combinación de agentes que inhiben la ciclooxigenasa e IECAs o antagonistas de los receptores de angiotensina II o antibióticos aminoglucósidos puede agravar el deterioro, normalmente reversible, de la función renal. Si se combina dexketoprofeno y un diurético, deberá asegurarse que el paciente esté hidratado de forma adecuada y deberá monitorizarse la función renal al iniciarse el tratamiento de forma periódica. La administración concomitante de dexketoprofeno con diuréticos ahorradores de potasio puede generar hiperpotasemia. Se requiere monitorización de la concentración de potasio en sangre (ver sección 4.4).

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Metotrexato, administrado a dosis bajas, menos de 15 mg/semana: los antiinflamatorios en general aumentan la toxicidad hematológica del metotrexato, debido a una disminución de su aclaramiento renal. Durante las primeras semanas de la terapia conjunta el recuento hematológico debe ser monitorizado semanalmente. Se incrementará la vigilancia incluso en presencia de función renal levemente alterada, así como en población de edad avanzada.
- Pentoxifilina: aumento del riesgo de hemorragia. Se incrementará la vigilancia clínica y se revisará el tiempo de sangrado con mayor frecuencia.
- Zidovudina: aumento del riesgo de toxicidad hematológica debido a la acción sobre los reticulocitos, dando lugar a anemia severa a la semana del inicio del tratamiento con el AINE. Se debe comprobar el recuento sanguíneo completo y el recuento de reticulocitos una o dos semanas después del inicio del tratamiento con el AINE.
- Sulfonilureas: los AINE pueden aumentar el efecto hipoglicemiante de las sulfonilureas por desplazamiento de los puntos de fijación a proteínas plasmáticas.

Asociaciones a tener en cuenta:

- Beta-bloqueantes: el tratamiento con un AINE puede disminuir su efecto antihipertensivo debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.
- Ciclosporina y tacrolimus: la nefrotoxicidad puede verse aumentada por los AINE debido a los efectos mediados por las prostaglandinas renales. Debe controlarse la función renal durante la terapia conjunta.
- Trombolíticos: aumento del riesgo de hemorragia.
- Antiagregantes plaquetarios e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal
- Probenecid: puede aumentar las concentraciones plasmáticas de dexketoprofeno; esta interacción podría deberse a un mecanismo inhibitorio a nivel de la secreción tubular renal y de la glucuronoconjugación y requiere un ajuste de dosis del dexketoprofeno.
- Glucósidos cardíacos: los AINE pueden aumentar los niveles plasmáticos de los glucósidos cardíacos.
- Mifepristona: debido al riesgo teórico de que los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas alteren la eficacia de la mifepristona, los AINE no deberían utilizarse en los 8 – 12 días posteriores a la administración de la mifepristona. Evidencias científicas limitadas sugieren que la administración concomitante de AINE en el día de administración de prostaglandinas no tiene un efecto perjudicial sobre los efectos de mifepristona o las de las prostaglandinas en la maduración cervical o en la contractilidad uterina y que no reduce la eficacia de la interrupción médica del embarazo.
- Quinolonas antibacterianas: datos en animales indican que altas dosis de quinolonas en combinación con AINE pueden aumentar el riesgo de convulsiones.
- Tenofovir: el uso concomitante con AINE puede aumentar el nitrógeno ureico en plasma y la creatinina. Deberá monitorizarse la función renal para controlar la influencia sinérgica potencial en la función renal.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Deferasirox: el uso concomitante con AINE puede aumentar el riesgo de toxicidad gastrointestinal. Se requiere un estricto control clínico cuando se combina deferasirox con estas sustancias.
- Pemetrexed: la combinación con AINE puede disminuir la eliminación de pemetrexed, por ese motivo se debe tener precaución al administrar altas dosis de AINEs. En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 45 a 79 ml/min), se debe evitar la administración conjunta de pemetrexed con AINE durante 2 días antes y 2 después de la administración de pemetrexed.

Tramadol

Asociaciones no recomendadas:

- Tramadol no debe combinarse con inhibidores de la Monoamino Oxidasa (MAO) (ver sección 4.3). Se han observado interacciones que ponen en peligro la vida del paciente y que afectan al sistema nervioso central, a la función respiratoria y cardiovascular cuando se administran inhibidores de la MAO en los 14 días previos a la utilización del opioide petidina.
- Se debe tener precaución durante el tratamiento concomitante con tramadol y derivados cumarínicos (p. ej., warfarina) ya que se han notificado casos de aumento del INR (International Normalized Ratio) con hemorragias mayores y equimosis en algunos pacientes.
- La combinación de agonistas/antagonistas mixtos de receptores opioides (p. ej., bupronorfina, nalbufina, pentazocina) con tramadol, no es aconsejable ya que, teóricamente, el efecto analgésico de un agonista puro puede ser reducido en estas circunstancias.

Asociaciones que requieren precaución:

- Tramadol puede provocar convulsiones e incrementar el potencial de originar convulsiones de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina- norepinefrina (IRSN), de antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y de otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo (p. ej., como bupropion, mirtazapina, tetrahidrocanabinol).
- El uso terapéutico concomitante de tramadol con otros medicamentos serotoninérgicos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina- norepinefrina (IRSN), inhibidores de la MAO (ver sección 4.3), antidepresivos tricíclicos, y mirtazapina, puede causar toxicidad de serotonina. Es probable que ocurra síndrome serotoninérgico cuando se observa uno de los siguientes síntomas: clonus espontáneo, clonus ocular o inducible con agitación o diaforesis, temblor e hiperreflexia, hipertonía y temperatura corporal $> 38^{\circ}\text{C}$ y clonus ocular inducible. La

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



retirada de los medicamentos serotoninérgicos produce normalmente una rápida mejora. El tratamiento depende de la naturaleza y gravedad de los síntomas.

- El uso concomitante de opioides con medicamentos sedantes como benzodiacepinas o fármacos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor aditivo del SNC. Se debe limitar la dosis y la duración del uso concomitante (ver sección 4.4).

Asociaciones a tener en cuenta:

- La administración concomitante de tramadol con otros medicamentos depresores del sistema nervioso central o con alcohol puede potenciar los efectos sobre el sistema nervioso central (ver sección 4.8).
- Los resultados de los estudios farmacocinéticos han mostrado que no se esperan interacciones clínicas relevantes con la administración concomitante o previa de cimetidina (inhibidor enzimático).
- La administración previa o simultánea de carbamazepina (inductor enzimático) puede reducir el efecto analgésico y reducir la duración de la acción.
- En un limitado número de estudios la administración pre o posoperatoria del antiemético antagonista 5-HT₃ ondasetrón, ha incrementado el requerimiento de tramadol en pacientes con dolor posoperatorio.
- Otros medicamentos conocidos que inhiben el CYP3A4, como ketoconazol y eritromicina, podrían inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación) y probablemente también el metabolismo del metabolito activo O-desmetilado. No se ha estudiado la importancia clínica de este tipo de interacción.

Poblaciones especiales

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se han dado casos de embarazo durante el desarrollo clínico de Skudexa. En los estudios clínicos incluidos en esta sección no se ha establecido un perfil de seguridad de Skudexa durante el embarazo. Se deben considerar los datos notificados para dexketoprofeno y tramadol como principios activos independientes.

Dexketoprofeno

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar de forma adversa al embarazo y/o al desarrollo embrio-fetal. Datos de estudios epidemiológicos sugieren un aumento del

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



riesgo de aborto y de malformación cardíaca y gastrosquisis después de utilizar inhibidores de la síntesis de prostaglandinas al principio del embarazo. El riesgo absoluto de malformaciones cardiovasculares se incrementó en menos del 1%, hasta aproximadamente el 1,5%. Se cree que el riesgo aumenta en función de la dosis y de la duración de la terapia. En animales, la administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas ha mostrado un aumento de pérdidas pre- y post- implantación y de letalidad embrio-fetal. Además, se ha notificado una mayor incidencia de diferentes malformaciones, incluyendo cardiovasculares, en animales a los que se administró un inhibidor de la síntesis de prostaglandina durante el periodo organogénico. No obstante, los estudios realizados en animales a los que se ha administrado dexketoprofeno no mostraron toxicidad reproductiva.

Durante el tercer trimestre de embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer el feto a:

- toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del ductus arteriosus e hipertensión pulmonar)
- disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligohidramnios.

Al final del embarazo, la madre y el recién nacido pueden exponerse a:

- una posible prolongación del tiempo de sangrado y efecto antiagregante, que puede producirse incluso a dosis muy bajas,
- una inhibición de contracciones uterinas, que daría lugar a un retraso o prolongación del parto.

Tramadol

Estudios con tramadol en animales a muy altas dosis revelaron efectos en el desarrollo de los órganos, osificación y mortalidad neonatal. No se observaron efectos teratogénicos. Tramadol atraviesa la barrera placentaria. No existe una evidencia adecuada sobre la seguridad de tramadol en el embarazo humano.

Tramadol, cuando se administra antes o durante el parto, no afecta la contractibilidad uterina. En el recién nacido puede inducir alteraciones de la frecuencia respiratoria que en general no tienen relevancia clínica. El uso crónico durante el embarazo puede dar lugar a síndrome de abstinencia neonatal.

Considerando lo anterior, Skudexa está contraindicado en el embarazo.

Lactancia

No se han realizado estudios controlados sobre la excreción de Skudexa en leche humana. Se deben considerar los datos notificados para dexketoprofeno y tramadol como principios activos independientes.

Dexketoprofeno

Se desconoce si el dexketoprofeno se excreta en la leche materna.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Tramadol

Se encuentran pequeñas cantidades de tramadol y sus metabolitos en la leche materna humana. Aproximadamente, el 0,1% de la dosis materna de tramadol se excreta en la leche materna. En el período inmediatamente posterior al parto, para dosis diarias orales maternas de hasta 400 mg, esto se corresponde a una cantidad media de tramadol ingerida por lactantes del 3 % de la dosis materna ajustada al peso. Por este motivo, no debe utilizarse tramadol durante la lactancia o, como alternativa, debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con tramadol. Por lo general, no es necesario interrumpir la lactancia después de una dosis única de tramadol.

Considerando lo anterior, Skudexa está contraindicado durante la lactancia.

Fertilidad

Como otros AINE, el uso de dexketoprofeno puede alterar la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que están intentando concebir. En mujeres con dificultades para concebir o que están siendo sometidas a un estudio de fertilidad, se debería considerar la suspensión de este medicamento.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

Posología

La dosis recomendada es de un sachet (correspondiendo a 75 mg de tramadol hidrocloreuro y 25 mg de dexketoprofeno). Pueden tomarse dosis adicionales cuando se requieran, con un intervalo mínimo de dosificación de 8 horas. La dosis diaria total recomendada no debe sobrepasar los tres sachets al día (que corresponde a 225 mg de tramadol hidrocloreuro y 75 mg de dexketoprofeno).

Skudexa está destinado únicamente para uso a corto plazo y el tratamiento debe limitarse estrictamente al periodo sintomático y en cualquier caso a no más de 5 días. Se deberá considerar cambiar a un único analgésico según la intensidad del dolor y la respuesta del paciente.

La aparición de reacciones adversas puede minimizarse si se utilizan el menor número de dosis durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas.

Pacientes de edad avanzada:

En pacientes de edad avanzada la dosis inicial recomendada es de un sachet. Si es necesario, se pueden tomar dosis adicionales con un intervalo mínimo de dosificación de 8 horas y sin exceder la dosis máxima diaria de 2 sachets (correspondiendo a 150 mg de tramadol hidrocloreuro y 50 mg de dexketoprofeno). La dosis puede incrementarse hasta un

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



máximo de 3 sachets, tal y como se recomienda para la población general, sólo tras haber comprobado una buena tolerabilidad general.

Se dispone de datos limitados en pacientes mayores de 75 años, por lo que Skudexa debe usarse con precaución en estos pacientes.

Insuficiencia hepática:

Los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada deben iniciar el tratamiento con un número reducido de dosis (dosis diaria total de 2 sachets de Skudexa) y deberán ser controlados cuidadosamente.

No se debe utilizar Skudexa en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal leve se debe reducir la dosis inicial total diaria a 2 sachets de Skudexa (aclaramiento de creatinina 60 – 89 ml/min).

No se debe utilizar Skudexa en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina ≤ 59 ml/min).

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

- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto
- Ficha técnica allegada mediante radicado 20211160003

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

3.1.5.4 CABAZITAXEL 60 MG/ 3 ML CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

Expediente : 20207930
Radicado : 20211154577
Fecha : 05/08/2021
Interesado : AL PHARMA S.A.S.

Composición:

Cada mL de concentrado para solución para perfusión contiene Cabazitaxel 20mg

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Concentrado para solución para perfusión

Indicaciones

Es un inhibidor de los microtúbulos indicado en combinación con prednisona y prednisolona para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico refractario a hormonas, que hayan recibido previamente un régimen de tratamiento que contenga docetaxel.

Contraindicaciones y advertencias

No utilizarse en pacientes con:

Recuento de neutrófilos ≤ 1500 /mm³.

Antecedentes de hipersensibilidad severa a cabazitaxel, polisorbato 80 o cualquiera de los componentes de la fórmula.

No debe administrarse a pacientes con compromiso hepático. (Bilirrubina $\geq 1 \times$ Límite superior de lo normal (LSN), o AST y/o ALT $\geq 1,5 \times$ LSN).

Se han informado muertes por neutropenia. Se deben realizar recuentos sanguíneos frecuentes para monitorear la existencia de neutropenia en todos los pacientes que reciban cabazitaxel. No administrar cabazitaxel si los recuentos de neutrófilos son ≤ 1500 células/mm³.

Puede ocurrir hipersensibilidad severa que puede incluir erupciones cutáneas/eritema generalizado, hipotensión y broncoespasmo. Discontinuar cabazitaxel inmediatamente si ocurren reacciones severas y administrar el tratamiento apropiado.

Precauciones

Supresión de la médula ósea: puede producirse una supresión de la médula ósea, manifestada

como neutropenia, anemia, trombocitopenia o pancitopenia.

Neutropenia

Cinco pacientes experimentaron eventos adversos infecciosos fatales (sepsis o shock séptico). Todos tuvieron neutropenia grado 4 y uno tuvo neutropenia febril. La muerte de pacientes adicionales se atribuyó a neutropenia sin infección documentada.

Se puede administrar G-CSF para reducir el riesgo de complicaciones por neutropenia asociadas con el uso de cabazitaxel. La profilaxis primaria con G-CSF debe considerarse en pacientes con características clínicas de alto riesgo (edad >65 años, pobre estado funcional, episodios previos de neutropenia febril, extensas zonas de radiación previa, estado nutricional pobre u otras comorbilidades serias) que predispongan a complicaciones mayores debidas a una neutropenia prolongada. El uso terapéutico de G-CSF y profilaxis secundaria deben contemplarse en todos los pacientes considerados de alto riesgo de complicaciones por neutropenia.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La neutropenia es el evento adverso más común de cabazitaxel. El monitoreo semanal de recuento sanguíneo completo es esencial durante el ciclo 1 y antes de cada ciclo de tratamiento de allí en adelante para que la dosis pueda ajustarse, en caso de ser necesario. No se debe usar cabazitaxel en pacientes con recuento de neutrófilos $\leq 1500/\text{mm}^3$.

Si un paciente experimenta neutropenia febril o neutropenia prolongada (más de una semana) a pesar de la medicación apropiada (por ejemplo, G-CSF), la dosis de cabazitaxel debe reducirse. Los pacientes pueden reiniciar el tratamiento con cabazitaxel solamente cuando los recuentos de neutrófilos se recuperen a un nivel $>1500/\text{mm}^3$.

Reacciones de hipersensibilidad

Todos los pacientes deben ser premedicados antes del inicio de la infusión/perfusión de cabazitaxel. Los pacientes deben ser observados atentamente para detectar si presentan reacciones de hipersensibilidad, especialmente durante la primera y segunda infusión/perfusión.

Las reacciones de hipersensibilidad pueden ocurrir unos pocos minutos después del inicio de la infusión/perfusión de cabazitaxel, por lo tanto, deben estar disponibles instalaciones y equipos para el manejo de la hipotensión y el broncoespasmo. Pueden ocurrir reacciones severas de hipersensibilidad que incluyen erupciones cutáneas/eritema generalizado, hipotensión y broncoespasmo. Las reacciones severas de hipersensibilidad requieren la discontinuación inmediata de la infusión/perfusión de cabazitaxel y terapia apropiada. Los pacientes con antecedentes de reacciones severas de hipersensibilidad no deben ser medicados nuevamente con cabazitaxel.

Síntomas gastrointestinales

En ocasiones, pueden ocurrir náuseas, vómitos y diarrea severa. En el estudio clínico aleatorizado ocurrió muerte relacionada con diarrea y desequilibrio electrolítico. Ante diarrea severa y desequilibrio electrolítico, se requieren medidas intensivas. Los pacientes deben ser tratados con rehidratación, medicamentos antidiarreicos o antieméticos, según sea necesario. Puede ser necesario retrasar el tratamiento o reducir la dosis si los pacientes experimentan diarrea Grado ≥ 3 . Si los pacientes presentan náuseas o vómitos, pueden ser tratados con los antieméticos comúnmente utilizados.

En pacientes tratados con cabazitaxel han sido reportados: hemorragia gastrointestinal (GI) y perforación, ileo, colitis, inclusive con resultado fatal.

Se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con mayor riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales: aquellos con neutropenia, los ancianos, uso concomitante de AINEs, terapia antiplaquetaria o anticoagulantes, y pacientes con historia previa de radioterapia pélvica, trastorno gastrointestinal, tales como ulceración y sangrado gastrointestinal. Síntomas tales como dolor y sensibilidad abdominal, fiebre, constipación persistente, diarrea, con o sin neutropenia, pueden ser claras manifestaciones de toxicidad gastrointestinal seria, y deben ser evaluados y tratados rápidamente. Puede ser necesario retrasar o discontinuar el tratamiento con cabazitaxel.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Anemia

Se ha observado presencia de anemia en los pacientes que reciben cabazitaxel. La hemoglobina y el hematocrito se deben revisar antes del tratamiento con cabazitaxel y si los pacientes presentan signos o síntomas de anemia o pérdida de sangre. Se recomienda precaución en pacientes con valores de hemoglobina <10 g/dl y se deben tomar las medidas adecuadas según lo indicado clínicamente.

Insuficiencia renal

Se han reportado casos de trastornos renales en asociación con sepsis, deshidratación severa debido a diarrea, vómitos o uropatía obstructiva. Se han observado casos de falla renal incluyendo algunos con desenlace fatal. Deben adoptarse medidas apropiadas para identificar las causas de insuficiencia renal y tratarlas agresivamente. La función renal debe ser monitoreada.

Trastornos urinarios

Se ha reportado cistitis, debida al fenómeno de hipersensibilización a la radiación (Radiation recall phenomenon) retiro de la radiación en pacientes en tratamiento con cabazitaxel, que previamente recibieron radioterapia pélvica y un régimen conteniendo docetaxel. Deben adoptarse las medidas apropiadas. Puede ser necesario interrumpir o suspender el tratamiento con cabazitaxel.

Trastornos respiratorios

Han sido reportados: neumonía intersticial/neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial y síndrome de dificultad respiratoria aguda, y pueden estar asociados a un desenlace fatal.

Si se desarrollan nuevos síntomas pulmonares o empeoran, los pacientes deben ser estrechamente monitoreados, investigados tempranamente, y adecuadamente tratados. Se recomienda la interrupción de Cabazitaxel, hasta que esté disponible el diagnóstico. El uso precoz de medidas de soporte puede mejorar la situación. Se debe evaluar cuidadosamente el beneficio de reanudar el tratamiento con cabazitaxel.

Arritmias cardíacas

Se han reportado arritmias cardíacas de prevalencia torsades de pointes, con mayor frecuencia taquicardia y fibrilación auricular.

Pacientes de edad avanzada

Es más probable que los pacientes ≥ 65 años de edad experimenten ciertas reacciones adversas, incluyendo neutropenia y neutropenia febril.

Insuficiencia hepática

Cabazitaxel se metaboliza extensamente en el hígado. Cabazitaxel está contraindicado en pacientes con afección hepática severa (niveles plasmáticos de bilirrubina > 3 veces por encima del límite superior normal). Para pacientes con insuficiencia hepática leve (niveles

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



plasmáticos de bilirrubina > 1 a $\leq 1,5$ veces por encima del límite superior normal o AST $> 1,5$ veces por encima del límite superior normal) la dosis debe ser reducida.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de cabazitaxel en combinación con prednisona o prednisolona se evaluó en 371 pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que fueron tratados con cabazitaxel 25 mg/m² una vez cada tres semanas en un estudio de fase III controlado, abierto y aleatorizado.

Los pacientes recibieron una duración media de 6 ciclos de cabazitaxel.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) en todos los grados fueron anemia (97,3%), leucopenia (95,7%), neutropenia (93,5%), trombocitopenia (47,4%) y diarrea (46,6%). Las reacciones adversas de grado ≥ 3 que se produjeron con mayor frecuencia ($\geq 5\%$) en el grupo de cabazitaxel fueron neutropenia (81,7%), leucopenia (68,2%), anemia (10,5%), neutropenia febril (7,5%), diarrea (6,2%).

La interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas ocurrió en 68 pacientes (18,3%) que recibieron cabazitaxel. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la interrupción de cabazitaxel fueron neutropenia.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran en la Tabla 2 de acuerdo con el sistema de clasificación de órganos y sistemas MedDRA y su frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. La intensidad de las reacciones adversas se clasifica de acuerdo con CTCAE 4.0 (grado $\geq 3 = G \geq 3$).

Las frecuencias se basan en todos los grados y se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $<1/100$); raro ($\geq 1/10000$ a $<1/1000$); muy raro ($<1/10000$); no conocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2 - Reacciones adversas y anomalías hematológicas notificadas con cabazitaxel en combinación con prednisona o prednisolona en el estudio TROPIC (n = 371)



Sistema de Clasificación de órganos	Reacción adversas	Todos los grados n (%)		Grado ≥ 3 n (%)
		Muy común	Común	
Infecciones e infestaciones	Shock Séptico		4 (1.1)	4 (1.1)
	Sepsis		4 (1.1)	4 (1.1)
	Celulitis		6 (1.6)	2 (0.5)
	Infecciones del tracto urinario		27 (7.3)	4 (1.1)
	Influenza		11 (3)	0
	Cistitis		10 (2.7)	1 (0.3)
	Infección del tracto respiratorio superior		10 (2.7)	0
	Herpes Zoster		5 (1.3)	0
	Candidiasis		4 (1.1)	0
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Neutropenia ^a	347 (93.5)		303 (81.7)
	Anemia ^a	361 (97.3)		39 (10.5)
	Leucopenia ^a	355 (95.7)		253 (68.2)
	Trombocitopenia ^a	176 (47.4)		15 (4)
	Neutropenia Febril		28 (7.5)	28 (7.5)
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad		5 (1.3)	0
Metabolismo y trastornos nutricionales	Anorexia	59 (15.9)		3 (0.8)
	Deshidratación		18 (4.9)	8 (2.2)
	Hiperglucemia		4 (1.1)	3 (0.8)
	Hipopotasemia		4 (1.1)	2 (0.5)
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad		11 (3)	0
	Estado de confusión		5 (1.3)	0
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia	41 (11.1)		0
	Neuropatía periférica		30 (8.1)	2 (0.5)
	Neuropatía sensorial periférica		20 (5.4)	1 (0.3)
	Mareo		30 (8.1)	0
	Dolor de cabeza		28 (7.5)	0
	Parestesia		17 (4.6)	0
	Letargia		5 (1.3)	1 (0.3)
	Hipoestesia		5 (1.3)	0
	Ciática		4 (1.1)	1 (0.3)
Trastornos oculares	Conjuntivitis		5 (1.3)	0

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



	Lagrimo aumentado		5 (1.3)	0
Trastornos del oído y del laberinto	Tinnitus		5 (1.3)	0
	Vértigo		5 (1.3)	0
Trastornos cardiacos	Fibrilación auricular		4 (1.1)	2 (0.5)
	Taquicardia		6 (1.6)	0
Trastornos vasculares	Hipotensión		20 (5.4)	2 (0.5)
	Vena profunda trombosis		8 (2.2)	7 (1.9)
	Hipertensión		6 (1.6)	1 (0.3)
	Hipotensión ortostática		5 (1.3)	1 (0.3)
	Sofocos		5 (1.3)	0
	Enrojecimiento		4 (1.1)	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	44 (11.9)		5 (1.3)
	Tos	40 (10.8)		0
	Dolor orofaríngeo		13 (3.5)	0
	Neumonía		9 (2.4)	6 (1.6)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	173 (46.6)		23 (6.2)
	Nauseas	127 (34.2)		7 (1.9)
	Vómitos	84 (22.6)		7 (1.9)
	Estreñimiento	76 (20.5)		4 (1.1)
	Dolor abdominal	43 (11.6)		7 (1.9)
	Dispepsia		25 (6.7)	0
	Dolor abdominal bajo		20 (5.4)	0
	Hemorroides		14 (3.8)	0
	Enfermedad de reflujo gastroesofágico		12 (3.2)	0
	Hemorragia rectal		8 (2.2)	2 (0.5)
	Boca seca		8 (2.2)	1 (0.3)
	Distensión abdominal		5 (1.3)	1 (0.3)
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Alopecia	37 (10)		0
	Piel seca		9 (2.4)	0
	Eritema		5 (1.3)	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda	60 (16.2)		14 (3.8)
	Artralgia	39 (10.5)		4 (1.1)
	Dolor en extremidades		30 (8.1)	6 (1.6)
	Espasmos musculares		27 (7.3)	0
	Mialgia		14 (3.8)	1 (0.3)
	Dolor de pecho musculoesquelético		11 (3)	1 (0.3)
	Dolor de costado		7 (1.9)	3 (0.8)
Trastornos renales y urinarios	Fallo renal agudo		8 (2.2)	6 (1.6)
	Fallo renal		7 (1.9)	6 (1.6)

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



	Disuria		25 (6.7)	0
	Cólico renal		5 (1.3)	1 (0.3)
	Hematuria	62 (16.7)		7 (1.9)
	Pollaquiuria		13 (3.5)	1 (0.3)
	Hidronefrosis		9 (2.4)	3 (0.8)
	Retención urinaria		9 (2.4)	3 (0.8)
	Incontinencia urinaria		9 (2.4)	0
	Obstrucción ureteral		7 (1.9)	5 (1.3)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Dolor pélvico		7 (1.9)	5 (1.3)
Desórdenes generales y condiciones administrativas del sitio	Fatiga	136 (36.7)		18 (4.9)
	Astenia	76 (20.5)		17 (4.6)
	Pirexia	45 (12.1)		4 (1.1)
	Edema periférico		34 (9.2)	2 (0.5)
	Inflamación mucosal		22 (5.9)	1 (0.3)
	Dolor		20 (5.4)	4 (1.1)
	Dolor de pecho		9 (2.4)	2 (0.5)
	Edema		7 (1.9)	1 (0.3)
	Escalofríos		6 (1.6)	0
	Malestar		5 (1.3)	0
Investigaciones	Disminución de peso		32 (8.6)	0
	Aumento de la aspartato aminotransferasa		4 (1.1)	0
	Transaminasas aumentado		4 (1.1)	0

^a Basado en valores de laboratorio.

^{*} Ver la sección detallada a continuación.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Neutropenia y eventos clínicos asociados

La incidencia de neutropenia de grado ≥ 3 según los datos de laboratorio fue del 81,7%. La incidencia de reacciones adversas de neutropenia clínica de grado ≥ 3 y neutropenia febril fue del 21,3% y del 7,5%, respectivamente. La neutropenia fue la reacción adversa más común que provocó la suspensión del medicamento (2,4%).

Las complicaciones neutropénicas incluyeron infecciones neutropénicas (0,5%), sepsis neutropénica (0,8%) y shock séptico (1,1%), que en algunos casos resultaron en un desenlace fatal.

Se ha demostrado que el uso de G-CSF limita la incidencia y la gravedad de la neutropenia.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Trastornos cardíacos y arritmias.

Todos los eventos de grado entre los trastornos cardíacos fueron más comunes con cabazitaxel, de los cuales 6 pacientes (1,6%) tenían arritmias cardíacas de grado ≥ 3 . La incidencia de taquicardia con cabazitaxel fue del 1,6%, ninguno de los cuales fue de Grado ≥ 3 . La incidencia de fibrilación auricular fue del 1,1% en el grupo de cabazitaxel.

Los eventos de insuficiencia cardíaca fueron más comunes con cabazitaxel, y el término del evento se informó para 2 pacientes (0,5%). 1 paciente del grupo de cabazitaxel murió de insuficiencia cardíaca. Se notificó fibrilación ventricular mortal en 1 paciente (0,3%) y paro cardíaco en 2 pacientes (0,5%). Ninguno fue considerado relacionado por el investigador.

Hematuria

La frecuencia de hematuria en todos los grados fue del 20,8% a 25 mg/m² en el estudio EFC11785.

En casi dos tercios de los casos se identificaron causas confusas como progresión de la enfermedad, instrumentación, infección o anticoagulación / AINE / aspirina.

Otras anomalías de laboratorio

La incidencia de anemia de grado ≥ 3 , aumento de AST, ALT y bilirrubina según las anomalías de laboratorio fue del 10,5%, 0,7%, 0,9% y 0,6%, respectivamente.

Desórdenes gastrointestinales

Se han observado colitis, enterocolitis, gastritis, enterocolitis neutropénica. También se han notificado hemorragia y perforación gastrointestinal, íleo y obstrucción intestinal.

Desórdenes respiratorios

Se han notificado casos de neumonía intersticial / neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial, a veces mortales, con una frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos renales y urinarios.

La cistitis debida al fenómeno de recuerdo de la radiación, incluida la cistitis hemorrágica, se informó con poca frecuencia.

Otras poblaciones especiales

Población vieja

Entre los 371 pacientes tratados con cabazitaxel en el estudio de cáncer de próstata, 240 pacientes tenían 65 años o más, incluidos 70 pacientes mayores de 75 años.

Las siguientes reacciones adversas notificadas a tasas $\geq 5\%$ más altas en pacientes de 65 años o más en comparación con pacientes más jóvenes fueron fatiga (40,4% frente a 29,8%), neutropenia clínica (24,2% frente a 17,6%), astenia (23,8% frente a 14,5%), pirexia (14,6% frente a 7,6%), mareos (10,0% frente a 4,6%), infección del tracto urinario (9,6% frente a 3,1%) y deshidratación (6,7% frente a 1,5%), respectivamente.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La incidencia de las siguientes reacciones adversas de grado ≥ 3 fue mayor en pacientes ≥ 65 años en comparación con pacientes más jóvenes; neutropenia basada en anomalías de laboratorio (86,3% frente a 73,3%), neutropenia clínica (23,8% frente a 16,8%) y neutropenia febril (8,3% frente a 6,1%).

De los 595 pacientes tratados con cabazitaxel 25 mg/m² en el estudio de cáncer de próstata EFC 11785, 420 pacientes tenían 65 años o más. Las reacciones adversas notificadas a tasas de al menos un 5% más altas en los pacientes de 65 años o más en comparación con los pacientes más jóvenes tenían diarrea (42,9% frente a 32,6%), fatiga (30,2% frente a 19,4%), astenia (22,4% frente a 13,1%), estreñimiento (20,2% frente a 12,6%), neutropenia (12,9% frente a 6,3%), neutropenia febril (11,2% frente a 4,6%) y disnea (9,5% frente a 4,6%). 3,4%).

Interacciones

Se debe evitar la administración concomitante con inhibidores potentes del CYP3A, ya que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de cabazitaxel. Si no se puede evitar la administración concomitante de un inhibidor potente del CYP3A, se debe considerar realizar una vigilancia estrecha de la toxicidad y una reducción de la dosis de cabazitaxel.

Se debe evitar la administración concomitante con inductores potentes del CYP3A, ya que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de cabazitaxel.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios in vitro han demostrado que cabazitaxel se metaboliza principalmente a través del CYP3A (80%-90%).

Inhibidores del CYP3A

La administración repetida de ketoconazol (400 mg una vez al día), un inhibidor potente del CYP3A, resultó en una disminución del 20% del aclaramiento de cabazitaxel correspondiente a un aumento del 25% en el AUC. Por tanto, se debe evitar la administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A (por ej., ketoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, voriconazol) debido a que podría ocurrir un incremento de las concentraciones plasmáticas de cabazitaxel.

La administración concomitante de aprepitant, un inhibidor moderado del CYP3A, no tiene ningún efecto en el aclaramiento de cabazitaxel.

Inductores del CYP3A

La administración repetida de rifampicina (600 mg una vez al día), un inductor potente del CYP3A, resultó en un aumento del 21% del aclaramiento de cabazitaxel correspondiente a una disminución del 17% en el AUC. Por tanto, se debe evitar la administración concomitante de inductores potentes del CYP3A (por ej. fenitoína, carbamacepina,

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital) debido a que podría ocurrir una disminución de las concentraciones plasmáticas de cabazitaxel.

Adicionalmente, los pacientes deben abstenerse de tomar hierba de San Juan o hipérico.

OATP1B1

In vitro, cabazitaxel también ha mostrado inhibir el transporte de proteínas de los Polipéptidos Transportadores de Aniones Orgánicos OATP1B1. Es posible el riesgo de interacción con los sustratos del OATP1B1 (por ej. estatinas, valsartan, repaglinida), particularmente durante la duración de la perfusión (1 hora) y hasta 20 minutos después de la finalización de la perfusión. Se recomienda un intervalo de tiempo de 12 horas antes de la perfusión y al menos de 3 horas después de la finalización de la perfusión, antes de administrar sustratos del OATP1B1.

Vacunas

La administración de vacunas vivas o vivas-atenuadas en pacientes inmunodeprimidos por agentes quimioterápicos puede dar lugar a infecciones graves o fatales. En pacientes en tratamiento con cabazitaxel se debe evitar la vacunación con vacunas vivas-atenuadas. Se pueden administrar vacunas muertas o inactivadas; no obstante, la respuesta a dichas vacunas puede disminuir.

Poblaciones Especiales

Pacientes de edad avanzada

En el análisis farmacocinético poblacional en 70 pacientes de 65 años y mayores (57 de 65 a 75 y 13 pacientes de más de 75 años), no se observó ningún efecto de la edad sobre la farmacocinética de cabazitaxel.

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad y efectividad de cabazitaxel en niños y adolescentes menores de 18 años.

Insuficiencia hepática

Cabazitaxel se elimina principalmente vía metabolismo hepático.

En un estudio realizado en 43 pacientes con cáncer e insuficiencia hepática, la insuficiencia hepática leve (bilirrubina total >1 a $\leq 1,5$ x LNS o AST $>1,5$ x LNS) o moderada (bilirrubina total $> 1,5$ a $\leq 3,0$ x LNS) no mostró ninguna influencia en la farmacocinética de cabazitaxel. La dosis máxima tolerada (DMT) de cabazitaxel fue de 20 y 15 mg/m², respectivamente.

En 3 pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total > 3 LNS), se observó una disminución del 39% en el aclaramiento cuando se comparó con pacientes con insuficiencia hepática leve, evidenciando algún efecto de la insuficiencia hepática grave en la farmacocinética de cabazitaxel. No se ha establecido la DMT de cabazitaxel en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



De acuerdo a los datos de seguridad y tolerancia, la dosis de cabazitaxel se debe reducir en pacientes con insuficiencia hepática leve. Cabazitaxel está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal

Cabazitaxel se excreta mínimamente a través de los riñones (el 2,3% de la dosis). El análisis farmacocinético poblacional realizado en 170 pacientes que incluía 14 pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina en el intervalo de 30 a 50 ml/min.) y 59 pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina en el intervalo de 50 a 80 ml/min.) demostró que la insuficiencia renal leve o moderada no tenía efectos significativos sobre la farmacocinética de cabazitaxel. Esto fue confirmado por un estudio comparativo farmacocinético en pacientes con tumores sólidos con función renal normal (8 pacientes), insuficiencia renal moderada (8 pacientes) e insuficiencia renal grave (9 pacientes), que recibieron varios ciclos de cabazitaxel en perfusión única IV hasta 25 mg/m².

Vía de administración: Intravenosa (I.V).

Dosificación y grupo etario

El uso de cabazitaxel debe estar limitado a unidades especializadas en la administración de citotóxicos y sólo debe ser administrado bajo la supervisión de un médico con experiencia en el manejo de quimioterapia anticancerígena. Debe disponerse de instalaciones y equipo para el tratamiento de reacciones graves de hipersensibilidad como hipotensión y broncoespasmo.

Premedicación

El régimen de premedicación recomendado debe aplicarse al menos 30 minutos antes de cada administración de cabazitaxel, con los siguientes medicamentos intravenosos para mitigar el riesgo y la gravedad de la hipersensibilidad:

- Antihistamínicos (dexclorfeniramina 5 mg o difenhidramina 25 mg o equivalente),
- Corticosteroides (dexametasona 8 mg o equivalente), y
- Antagonistas H2 (ranitidina o equivalente).

Se recomienda profilaxis antiemética y puede administrarse oralmente o intravenosamente, según se necesite. A lo largo del tratamiento, debe asegurarse la adecuada hidratación del paciente, para prevenir complicaciones como la insuficiencia renal.

Posología

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La dosis recomendada de Cabazitaxel es 25 mg/m² administrada durante 1 hora en perfusión intravenosa cada 3 semanas, en combinación con prednisona oral o 10 mg diarios de prednisolona a lo largo del tratamiento.

Ajustes de la dosis

Debe modificarse la dosis si los pacientes experimentan las siguientes reacciones adversas (los Grados se refieren al Common Terminology Criteria of Adverse Events [CTCAE 4.0]):

Tabla 1 – Modificaciones de dosis recomendadas para reacciones adversas en pacientes tratados con cabazitaxel

Reacciones Adversas	Modificación de la dosis
Neutropenia prolongada grado ≥ 3 (más de 1 semana) a pesar del tratamiento adecuado incluyendo G-CSF	Retrasar el tratamiento hasta que el recuento de neutrófilos sea > 1500 células/mm ³ , a continuación reducir la dosis de cabazitaxel de 25 mg/m ² a 20 mg/m ² .
Neutropenia febril o infección neutropénica	Retrasar el tratamiento hasta mejoría o resolución, y hasta que el recuento de neutrófilos sea > 1500 células/mm ³ , a continuación reducir la dosis de cabazitaxel de 25 mg/m ² a 20 mg/m ² .
Diarrea grado ≥ 3 o diarrea persistente a pesar del tratamiento apropiado, incluyendo reconstitución de fluidos y electrolitos	Retrasar el tratamiento hasta mejoría o resolución, a continuación reducir la dosis de cabazitaxel de 25 mg/m ² a 20 mg/m ² .
Neuropatía periférica grado ≥ 2	Retrasar el tratamiento hasta mejoría, a continuación reducir la dosis de cabazitaxel de 25 mg/m ² a 20 mg/m ² .

Si los pacientes continúan experimentando cualquiera de las anteriores reacciones con 20 mg/m², se puede considerar una reducción adicional de dosis a 15 mg/m² o la interrupción de cabazitaxel. Los datos en pacientes tratados con dosis por debajo de 20 mg/m² son limitados.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

Cabazitaxel se metaboliza en un alto grado en el hígado. En pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total >1 a $\leq 1,5$ x límite normal superior (LNS) o aspartato aminotransferasa (AST) $>1,5$ x LNS) debe reducirse la dosis de cabazitaxel a 20 mg/m². La administración de cabazitaxel a pacientes con insuficiencia hepática leve debe realizarse con precaución y con una vigilancia estrecha de seguridad.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total $>1,5$ a $\leq 3,0$ x-LNS), la dosis máxima tolerada (DMT) fue de 15 mg/m². Si el tratamiento está previsto en pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis de cabazitaxel no debe exceder 15 mg/m². Sin embargo, los datos de eficacia disponibles a esta dosis son limitados.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



No debe administrarse cabazitaxel a pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total $>3 \times$ LNS).

Pacientes con insuficiencia renal

Cabazitaxel se excreta mínimamente a través del riñón. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, no requiriendo hemodiálisis. Los pacientes que presentan enfermedad renal en estado terminal (aclaramiento de creatinina (CLCR) $< 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) por su afección y la cantidad limitada de datos disponibles deben ser tratados con precaución y monitorizados cuidadosamente durante el tratamiento.

Pacientes de edad avanzada

No se recomienda ningún ajuste específico de la dosis para el uso de cabazitaxel en pacientes mayores de 65 años.

Uso concomitante de medicamentos

Deben evitarse los medicamentos concomitantes que son inductores potentes o inhibidores potentes de la actividad CYP3A. Sin embargo, si los pacientes requieren la administración concomitante de un inhibidor potente del CYP3A, se debe considerar una reducción de la dosis de cabazitaxel de un 25 %.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de cabazitaxel en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

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 con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica
- Evaluación farmacológica de nueva concentración
- Información para Prescribir para uso exclusivo de un médico registrado o de un Hospital o Laboratorio CABAXITAL® Cabazitaxel 60 mg / 3 mL Concentrado para solución para perfusión Versión 1, allegado mediante radicado No. 20211154577

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

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



3.1.5.5 TIVICAY 5MG TABLETAS DISPERSABLES

Expediente : 20208612
Radicado : 20211161275
Fecha : 12/08/2021
Interesado : GLAXOSMITHKLINE COLOMBIA S.A

Composición:

Cada tableta dispersable contiene dolutegravir sódico equivalente a dolutegravir 5mg

Forma farmacéutica: tableta dispersable

Indicaciones

Tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (HIV) en combinación con otros agentes antirretrovirales en adultos y niños de al menos 4 semanas de edad

Contraindicaciones

TIVICAY no debe administrarse de forma simultánea con medicamentos con ventanas terapéuticas estrechas, que sean sustratos del transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2), incluyendo, pero no limitado a dofetilida, pilsicainida o fampridina (también conocida como dalfampridina).

TIVICAY está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a dolutegravir o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y Advertencias

Reacciones por hipersensibilidad

Se han informado reacciones de hipersensibilidad con los inhibidores de integrasas, incluyendo TIVICAY, y estaban caracterizadas por erupciones, síntomas generales y, algunas veces, disfunciones de órganos, incluyendo lesiones hepáticas. Interrumpa TIVICAY y otros agentes sospechosos de inmediato si se desarrollan signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo, pero no limitado a, erupción severa o erupción acompañada por fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o de las articulaciones, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, angioedema). El estado clínico, incluyendo las aminotransferasas hepáticas, debe monitorearse y la terapia apropiada debe iniciarse. La demora en la detención del tratamiento con TIVICAY u otros agentes sospechosos después del inicio de la hipersensibilidad puede resultar en una reacción potencialmente letal.

- Síndrome de reconstitución inmune

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En pacientes infectados con HIV con inmunodeficiencia severa al iniciar una terapia antirretroviral (ART), puede surgir una reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales y causar condiciones clínicas serias, o empeoramiento de los síntomas. Normalmente, se han observado dichas reacciones dentro de las primeras semanas o meses después de iniciar una ART. Ejemplos relevantes son retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacteriales generalizadas y/o focales y neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*). Cualquier síntoma inflamatorio debe ser evaluado sin demora y el tratamiento iniciado cuando sea necesario. También se ha reportado que ocurren trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves, la polimiositis y el síndrome de Guillain-Barre) en el ambiente de la reconstitución inmunológica. Sin embargo, el tiempo hasta el inicio es más variable y puede ocurrir muchos meses después de iniciar el tratamiento y algunas veces puede ser una presentación atípica.

Se observaron elevaciones en la química hepática consistentes con el síndrome de reconstitución inmune en algunos pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C al inicio de la terapia con TIVICAY. Se recomienda el monitoreo de las químicas hepáticas en los pacientes con coinfección con hepatitis B y/o C. Se debe aplicar una diligencia particular al inicio o el mantenimiento de una terapia eficaz contra la hepatitis B (refiriéndose a las guías de tratamiento) al iniciar una terapia con base en dolutegravir en los pacientes coinfectados con hepatitis B (consulte Reacciones adversas).

- Infecciones oportunistas

Los pacientes que reciban TIVICAY o alguna otra terapia antirretroviral aún podrían desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por HIV. Por lo tanto, los pacientes deben permanecer bajo una estricta observación clínica por parte de médicos con experiencia en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con HIV.

- Transmisión de infecciones

Aun cuando se ha comprobado que la supresión viral eficaz con una terapia antirretroviral reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones para prevenir la transmisión de acuerdo con las guías nacionales.

- Interacción farmacológica

Se debe tener precaución al coadministrar medicamentos (recetados y no recetados) que pudieran cambiar la exposición de TIVICAY o medicamentos que pudieran tener su exposición cambiada por TIVICAY (consulte Contraindicaciones e Interacciones).

La dosis recomendada en adultos de TIVICAY debe proporcionarse dos veces al día al coadministrarse con etravirina (sin inhibidores de proteasa mejorados), efavirenz, nevirapina, tipranavir/ritonavir o rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y hierva

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



de San Juan (consulte Interacciones). En pacientes pediátricos, la dosis con base en el peso una vez al día debe administrarse dos veces al día.

TIVICAY no debe coadministrarse con antiácidos que contengan cationes polivalentes. Se recomienda que TIVICAY sea administrado 2 horas antes o 6 horas después de estos agentes (consulte Interacciones).

Se recomienda que TIVICAY sea administrado 2 horas antes o 6 horas después de tomar suplementos de calcio o hierro o, alternativamente, que sea administrado con alimentos (consulte Interacciones).

TIVICAY aumentó las concentraciones de metformina. Debe considerarse un ajuste de la dosis de metformina al iniciar y detener la coadministración de dolutegravir con metformina, para mantener el control glucémico (consulte Interacciones).

Reacciones adversas

Datos de los estudios clínicos

Las reacciones adversas al fármaco (ADR) identificadas en un análisis de datos agrupados de los estudios clínicos de la Fase IIb y la Fase III se enumeran a continuación por cada clase de sistemas y órganos de MedDRA y por la frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco comunes ($\geq 1/1,000$ y $< 1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ y $< 1/1,000$) y muy raras ($< 1/10,000$), incluyendo reportes aislados.

Tabla 3. Reacciones adversas



Trastornos del sistema inmunológico	Poco común	Hipersensibilidad (<i>consulte Advertencias y Precauciones</i>)
	Poco común	Síndrome de reconstitución inmune (<i>consulte Advertencias y Precauciones</i>)
Trastornos psiquiátricos	Común	Insomnio
	Común	Sueños anormales
	Común	Depresión
	Común	Ansiedad
	Poco común	Ideas suicidas*, intento de suicidio* *especialmente en pacientes con un antecedente previamente existente de depresión o enfermedad psiquiátrica
Trastornos del sistema nervioso	Muy común	Dolor de cabeza
	Común	Mareo
Trastornos gastrointestinales	Muy común	Náuseas
	Muy común	Diarrea
	Común	Vómito
	Común	Flatulencia
	Común	Dolor abdominal superior
	Común	Dolor abdominal
	Común	Malestar abdominal
Trastornos hepatobiliares	Poco común	Hepatitis
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Común	Erupción
	Común	Prurito
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Común	Fatiga

El perfil de seguridad era similar entre las poblaciones de pacientes sin tratamiento previo, con experiencia con el tratamiento (y sin tratamiento previo con integrasas) y resistentes a las integrasas.

Cambios en análisis químicos de laboratorio

Ocurrieron aumentos en la creatinina sérica dentro de la primera semana del tratamiento con TIVICAY y estos permanecieron estables durante 48 semanas. En los pacientes sin tratamiento previo, se observó un cambio medio desde la basal de 9.96 $\mu\text{mol/L}$ (rango: desde -53 $\mu\text{mol/L}$ hasta 54.8 $\mu\text{mol/L}$) después de 48 semanas de tratamiento. Los aumentos en la creatinina fueron comparables mediante los NRTI de base, y fueron similares en los

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



pacientes con experiencia con el tratamiento. Estos cambios no son considerados como clínicamente relevantes debido a que estos no reflejan un cambio en la tasa de filtración glomerular (consulte Farmacodinamia – Efectos en la función renal).

Se observaron pequeños aumentos en la bilirrubina total (sin ictericia clínica) en los grupos con dolutegravir y raltegravir (pero no con efavirenz) en el programa. Estos cambios no son considerados clínicamente relevantes debido a que estos reflejan una competencia entre dolutegravir y la bilirrubina no conjugada por una vía de depuración común (UGT1A1) (consulte Farmacocinética – Metabolismo).

También se han reportado elevaciones asintomáticas de creatina fosfoquinasa (CPK) principalmente en asociación con el ejercicio con la terapia con dolutegravir.

Población pediátrica

Con base en los datos de los estudios P1093 (ING112578) y ODYSSEY (201296) en curso en 172 lactantes, niños y adolescentes (de al menos 4 semanas y hasta menos de 18 años de edad, y con un peso de al menos 3 kg) que recibieron las dosis recomendadas ya sea de las tabletas recubiertas o de las tabletas dispersables una vez al día, no existen tipos adicionales de reacciones adversas más allá de aquellas observadas en la población adulta.

Coinfección con Hepatitis B o C

En los estudios de Fase III, se les permitió a los pacientes con coinfección por hepatitis B y/o C inscribirse siempre y cuando las pruebas de la química hepática basal no excedieran 5 veces el límite superior del normal (ULN). En general, el perfil de seguridad en los pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C fue similar a aquel observado en los pacientes sin coinfección con hepatitis B o C, aunque las tasas de anomalías de AST y ALT fueron más altas en el subgrupo con coinfección con hepatitis B y/o C para todos los grupos de tratamiento. Se observaron elevaciones en la química hepática consistentes con el síndrome de reconstitución inmune en algunos sujetos con coinfección con hepatitis B y/o C al inicio de la terapia con TIVICAY, particularmente en aquellos cuya terapia contra la hepatitis B fue retirada (consulte Advertencias y Precauciones).

Datos posteriores a la comercialización

Tabla 4. Reacciones adversas posteriores a la comercialización

Trastornos hepatobiliares	Raro	Insuficiencia hepática aguda *
Trastornos del músculo esquelético y del tejido conectivo	Poco común	Artralgia
	Poco común	Mialgia
Investigaciones	Poco común	Aumento de peso

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



* Se ha reportado insuficiencia hepática aguda en un esquema que contenía dolutegravir. La contribución de dolutegravir en estos casos es poco clara.

Interacciones

Efecto de dolutegravir en la farmacocinética de otros agentes

In vitro, dolutegravir no demostró inhibición directa o débil ($IC_{50} > 50 \mu M$) de las enzimas citocromo P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT)1A1 o UGT2B7, o los transportadores Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MRP2 o MRP4. In vitro, dolutegravir no indujo a CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. In vivo, dolutegravir no tuvo efecto sobre midazolam, una sonda de CYP3A4. Con base en estos datos, no se espera que TIVICAY afecte la farmacocinética de los fármacos que sean sustratos de estas enzimas o transportadores (por ejemplo, los inhibidores de transcriptasa y proteasa inversos, abacavir, zidovudina, maraviroc, analgésicos opiáceos, antidepresivos, estatinas, antifúngicos azólicos, inhibidores de la bomba de protones, agentes para la disfunción eréctil, aciclovir, valaciclovir, sitagliptina, adefovir).

En los estudios de interacciones farmacológicas, dolutegravir no tuvo un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de los siguientes: tenofovir, ritonavir, metadona, efavirenz, lopinavir, atazanavir, darunavir, etravirina, fosamprenavir, rilpivirina, boceprevir, telaprevir, daclatasvir y anticonceptivos orales que contengan norelgestinato y etinilestradiol.

In vitro, dolutegravir inhibió al transportador de cationes orgánicos renales 2 (OCT2) ($IC_{50} = 1.93 \mu M$), al transportador de extrusión de multifármacos y toxinas (MATE) 1 ($IC_{50} = 6.34 \mu M$) y MATE2-K ($IC_{50} = 24.8 \mu M$). Debido a la exposición in vivo de dolutegravir, este tiene un bajo potencial para afectar el transporte de los sustratos de MATE2-K in vivo. In vivo, dolutegravir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los fármacos en los cuales la excreción depende de OCT2 o MATE1 (por ejemplo, dofetilida, pilsicainida, fampridina [también conocida como dalfampridina] o metformina) (consulte la Tabla 2).

In vitro, dolutegravir inhibió los transportadores renales basolaterales: el transportador de aniones orgánicos (OAT) 1 ($IC_{50} = 2.12 \mu M$) y a OAT3 ($IC_{50} = 1.97 \mu M$). Sin embargo, dolutegravir no tuvo un efecto notable en la farmacocinética in vivo de los sustratos de OAT tenofovir y paraaminohipurato y, por lo tanto, tiene una baja propensión a causar interacciones medicamentosas mediante la inhibición de los transportadores de OAT.

Efecto de otros agentes en la farmacocinética de dolutegravir

Dolutegravir se elimina principalmente a través del metabolismo mediante UGT1A1. Dolutegravir también es un sustrato de UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp y BCRP; por lo tanto, los fármacos que inducen a esas enzimas o transportadores pueden disminuir



teóricamente la concentración de dolutegravir en el plasma y reducir el efecto terapéutico de TIVICAY.

La coadministración de TIVICAY y otros fármacos que inhiben a UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 y/o Pgp puede aumentar la concentración de dolutegravir en el plasma (consulte la Tabla 2).

In vitro, dolutegravir no es un sustrato del polipéptido de transporte de aniones orgánicos humano (OATP)1B1, OATP1B3 o OCT1 y, por lo tanto, no se espera que los fármacos que únicamente modulan a estos transportadores afecten la concentración de dolutegravir en el plasma.

Efavirenz, etravirina, nevirapina, rifampicina, carbamazepina y tipranavir en combinación con ritonavir redujeron cada uno las concentraciones plasmáticas de dolutegravir significativamente, y requieren un ajuste de la dosis de TIVICAY a la dosis recomendada dos veces al día. El efecto de etravirina fue mitigado mediante la coadministración de los inhibidores de CYP3A4 lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir y se espera que sea mitigado por atazanavir/ritonavir. Por lo tanto, no es necesario un ajuste de la dosis de dolutegravir al coadministrarse con etravirina y ya sea con lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir o atazanavir/ritonavir. Otro inductor, fosamprenavir en combinación con ritonavir disminuyó las concentraciones plasmáticas de dolutegravir pero no requiere un ajuste de la dosificación de TIVICAY (consulte la Tabla 2). Un estudio de interacciones medicamentosas con el inhibidor de UGT1A1, atazanavir, no resultó en un aumento significativo clínicamente en las concentraciones plasmáticas de dolutegravir. Tenofovir, lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, rilpivirina, boceprevir, telaprevir, prednisona, rifabutina, daclatasvir y omeprazol no tuvieron un efecto o tuvieron un efecto mínimo en la farmacocinética de dolutegravir y, por lo tanto, no se requiere un ajuste en la dosis de TIVICAY al coadministrarse con estos fármacos.

Las interacciones farmacológicas seleccionadas se presentan en la Tabla 2. Las recomendaciones se basan ya sea en los estudios de interacciones farmacológicas o en las interacciones pronosticadas debido a la magnitud esperada de la interacción y el potencial de eventos adversos serios o la pérdida de la eficacia.

Tabla 2 Interacciones farmacológicas



Clase del fármaco concomitante: Nombre del fármaco	Efecto sobre la concentración de dolutegravir o el fármaco concomitante	Comentario clínico
Agentes antivirales para HIV-1		
Inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido: Etravirina (ETR) sin inhibidores de proteasa potenciados	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C _{máx} ↓ 52% C _τ ↓ 88% ETR ↔	Etravirina sin inhibidores de proteasa potenciados disminuyó la concentración de dolutegravir en el plasma. La dosis recomendada de <i>TIPTICAY</i> debe administrarse dos veces al día al coadministrarse con etravirina sin inhibidores de proteasa potenciados. <i>TIPTICAY</i> no debe utilizarse con etravirina sin la coadministración de darunavir/ritonavir o lopinavir/ritonavir en los pacientes resistentes a INI.
Inhibidor de proteasa: Lopinavir/ritonavir + Etravirina	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{máx} ↑ 7% C _τ ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔	Lopinavir/ritonavir y etravirina no cambiaron la concentración de dolutegravir en el plasma a una extensión relevante clínicamente. No es necesario un ajuste de la dosis.
Inhibidor de proteasa: Darunavir/ritonavir + Etravirina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C _{máx} ↓ 12% C _τ ↓ 36%	Darunavir/ritonavir y etravirina no cambiaron la concentración de dolutegravir en el plasma a una extensión relevante clínicamente. No es necesario un ajuste de la dosis.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



	DRV ↔ RTV ↔	
Inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido: Efavirenz (EFV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C _{máx} ↓ 39% C _τ ↓ 75% EFV ↔	Efavirenz disminuyó las concentraciones de dolutegravir en el plasma. La dosis recomendada de <i>TIVICAY</i> debe administrarse dos veces al día al coadministrarse con efavirenz. Las combinaciones alternativas que no incluyan efavirenz deben utilizarse cuando sea posible en los pacientes resistentes a INI.
Inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido: Nevirapina	Dolutegravir ↓	La coadministración con nevirapina tiene el potencial de disminuir la concentración de dolutegravir en el plasma debido a la inducción enzimática y esta no ha sido estudiada. El efecto de nevirapina en la exposición a dolutegravir es probablemente similar a o menor al de efavirenz. La dosis recomendada de <i>TIVICAY</i> debe administrarse dos veces al día al coadministrarse con nevirapina. Las combinaciones alternativas que no incluyan nevirapina deben utilizarse cuando sea posible en los pacientes resistentes a INI.
Inhibidor de proteasa (PI): Atazanavir (ATV)	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C _{máx} ↑ 50% C _τ ↑ 180% ATV ↔	Atazanavir aumentó la concentración de dolutegravir en el plasma. No es necesario un ajuste de la dosis.
Inhibidor de proteasa: Atazanavir/ritonavir (ATV/RTV)	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C _{máx} ↑ 34% C _τ ↑ 121% ATV ↔ RTV ↔	Atazanavir/ritonavir aumentaron la concentración de dolutegravir en el plasma. No es necesario un ajuste de la dosis.
Inhibidor de proteasa: Tipranavir/ritonavir (TPV/RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{máx} ↓ 47% C _τ ↓ 76% TPV ↔ RTV ↔	Tipranavir/ritonavir disminuyeron las concentraciones de dolutegravir. La dosis recomendada de <i>TIVICAY</i> debe administrarse dos veces al día al coadministrarse con tipranavir/ritonavir. Las combinaciones alternativas que no incluyan tipranavir/ritonavir deben utilizarse cuando sea posible en pacientes resistentes a INI.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Inhibidor de proteasa: Fosamprenavir/ritonavir (FPV/RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% C _{máx} ↓ 24% C _τ ↓ 49% FPV ↔ RTV ↔	Fosamprenavir/ritonavir disminuyen las concentraciones de dolutegravir, pero con base en los datos limitados, no resultaron en una disminución de la eficacia en los estudios de la Fase III. No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes sin tratamiento previo con INI. Las combinaciones alternativas que no incluyan fosamprenavir/ritonavir deben ser usadas cuando sea posible en pacientes resistentes a INI.
Inhibidor de proteasa: Nelfinavir	Dolutegravir ↔	Esta interacción no ha sido estudiada. Aun cuando es un inhibidor de CYP3A4, con base en los datos de otros inhibidores, no se espera un aumento. No es necesario un ajuste de la dosis.
Inhibidor de proteasa: Lopinavir/ritonavir (LPV+RTV)	DTG ↔ AUC ↓ 4% C _{máx} ↔ C _τ ↓ 6% LPV ↔ RTV ↔	Lopinavir/ritonavir no cambiaron la concentración de dolutegravir en el plasma a una extensión relevante clínicamente. No es necesario un ajuste de la dosis.
Inhibidor de proteasa: Darunavir/ritonavir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% C _{máx} ↓ 11% C _τ ↓ 38%	Darunavir/ritonavir no cambiaron la concentración de dolutegravir en el plasma a una extensión relevante clínicamente. No es necesario un ajuste de la dosis.
Inhibidor de la transcriptasa reversa nucleósido: Tenofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↔ C _{máx} ↓ 3% C _τ ↓ 8% Tenofovir ↔ AUC ↑ 12 % C _{máx} ↑ 9% C _τ ↑ 19 %	Tenofovir no cambió la concentración de dolutegravir en el plasma a una extensión relevante clínicamente. No es necesario un ajuste de la dosis.
Otros agentes		
Dofetilida Pilsicainida	Dofetilida ↑ Pilsicainida ↑	La coadministración de dolutegravir tiene el potencial de aumentar la concentración de dofetilida o pilsicainida en el plasma mediante la inhibición del transportador de OCT2; la coadministración no ha sido estudiada. La coadministración de dofetilida o pilsicainida con dolutegravir está contraindicada debido al potencial de toxicidad potencialmente letal causada por la

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



		alta concentración de dofetilida o pilsicainida.
Fampridina (también conocida como dalfampridina)	Fampridina ↑	La coadministración de dolutegravir tiene el potencial de causar convulsiones debido al aumento en la concentración de fampridina en el plasma mediante la inhibición del transportador de OCT2; la coadministración no ha sido estudiada. La coadministración de fampridina con dolutegravir está contraindicada.
Carbamazepina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C _{máx} ↓ 33% C _τ ↓ 73%	Carbamazepina disminuyó la concentración de dolutegravir en el plasma. La dosis recomendada de <i>TIIVICAY</i> debe administrarse dos veces al día al coadministrarse con carbamazepina. Se deben usar alternativas a carbamazepina cuando sea posible para los pacientes resistentes a INI.
Fenitoína Fenobarbital Hierba de San Juan	Dolutegravir ↓	La coadministración con estos inductores metabólicos tiene el potencial de disminuir la concentración de dolutegravir en el plasma debido a la inducción enzimática y esta no ha sido estudiada. El efecto de estos inductores metabólicos en la exposición a dolutegravir es probablemente similar al de carbamazepina. La dosis recomendada de <i>TIIVICAY</i> debe administrarse dos veces al día al coadministrarse con estos inductores metabólicos. Las combinaciones alternativas que no incluyan estos inductores metabólicos deben ser usadas cuando sea posible en los pacientes resistentes a INI.
Oxcarbazepina	Dolutegravir ↓	Esta interacción no ha sido estudiada. Aun cuando es un inductor de CYP3A4, con base en los datos de otros inductores, no se espera una disminución significativa clínicamente en dolutegravir. No es necesario un ajuste de la dosis.
Antiácidos que contienen cationes polivalentes (por ejemplo, Mg, Al)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C _{máx} ↓ 72% C ₂₄ ↓ 74%	La coadministración de antiácidos que contienen cationes polivalentes disminuyó la concentración de dolutegravir en el plasma. Se recomienda que <i>TIIVICAY</i> sea

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



		administrado 2 horas antes o 6 horas después de tomar productos antiácidos que contienen cationes polivalentes.
Suplementos de calcio	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39%	Se recomienda que <i>TIVICAY</i> sea administrado 2 horas antes o 6 horas después de tomar productos que contengan calcio. Si se administra con alimentos, <i>TIVICAY</i> puede ser tomado al mismo tiempo que los suplementos de calcio.
Suplementos de hierro	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56%	Se recomienda que <i>TIVICAY</i> sea administrado 2 horas antes o 6 horas después de tomar productos que contengan hierro. Si se administra con alimentos, <i>TIVICAY</i> puede ser tomado al mismo tiempo que los suplementos de hierro.
Metformina	Metformina ↑ Al coadministrarse con <i>TIVICAY</i> tabletas recubiertas de 50 mg QD: Metformina AUC ↑ 79% C _{max} ↑ 66% Al coadministrarse con <i>TIVICAY</i> tabletas recubiertas de 50 mg BID: Metformina AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111%	La coadministración de <i>TIVICAY</i> aumentó la concentración de metformina en el plasma. Se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina al iniciar y detener la coadministración de dolutegravir con metformina, para mantener el control glucémico.
Rifampicina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _τ ↓ 72%	Rifampicina disminuyó la concentración de dolutegravir en el plasma. La dosis recomendada de <i>TIVICAY</i> debe administrarse dos veces al día al coadministrarse con rifampicina. Se deben usar alternativas a rifampicina cuando sea posible en pacientes resistentes a INI.
Anticonceptivos orales (Etinilestradiol (EE) y norelgestromina (NGMN))	Efecto de dolutegravir: EE ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% C _τ ↑ 2% Efecto de dolutegravir: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↓ 11% C _τ ↓ 7%	Dolutegravir no cambió las concentraciones de etinilestradiol y norelgestromina en el plasma en una extensión relevante clínicamente. No es necesario un ajuste de la dosis de los anticonceptivos orales al coadministrarse con <i>TIVICAY</i> .
Metadona	Efecto de dolutegravir:	Dolutegravir no cambió las concentraciones de metadona en el

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



	Metadona ↔ AUC ↓ 2% C _{máx} ↔ 0% C _τ ↓ 1%	plasma en una extensión relevante clínicamente. No es necesario un ajuste en la dosis de metadona al coadministrarse con <i>TIVICAY</i> .
Daclatasvir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C _{máx} ↑ 29% C _τ ↑ 45% Daclatasvir ↔	Daclatasvir no cambió la concentración de dolutegravir en el plasma a una extensión relevante clínicamente. Dolutegravir no cambió la concentración de daclatasvir en el plasma. No es necesario un ajuste de la dosis.

Abreviaturas: ↑ = Aumento; ↓ = disminución; ↔ = sin un cambio significativo; AUC = área debajo de la curva de concentración contra el tiempo; C_{máx} = concentración máxima observada, C_τ = concentración al final del intervalo de dosificación

Poblaciones Especiales

Fertilidad

No existen datos sobre los efectos de TIVICAY en la fertilidad masculina o femenina humana. Los estudios en animales no indican efectos de dolutegravir en la fertilidad masculina o femenina (consulte Información preclínica).

Embarazo

TIVICAY debe ser usado durante el embarazo únicamente si el beneficio esperado justifica el riesgo potencial para el feto. Las mujeres con potencial reproductivo (WOCBP) deben ser informadas sobre el riesgo potencial de malformaciones del tubo neural con dolutegravir y recibir asesoría sobre el uso de métodos anticonceptivos eficaces. Se recomienda que se realicen pruebas de embarazo antes del inicio del uso de TIVICAY. Si existen planes de quedarse embarazada o si se ha confirmado un embarazo dentro del primer trimestre mientras está tomando TIVICAY, deben discutirse con el paciente los riesgos y beneficios de continuar usando TIVICAY contra cambiar a otro esquema antirretroviral. Los factores para considerar deben incluir la viabilidad del cambio, la tolerabilidad, la capacidad para mantener la supresión viral, la edad gestacional real, el riesgo de transmisión al lactante y los datos disponibles sobre el riesgo potencial de malformaciones del tubo neural y otros resultados del embarazo para dolutegravir y medicamentos antirretrovirales alternativos.

En un estudio de vigilancia de resultados de nacimientos en Botswana, se identificó una tasa numéricamente más alta de malformaciones del tubo neural con la exposición a dolutegravir en comparación con los regímenes antirretrovirales que no contienen dolutegravir en el momento de la concepción; sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa. Siete casos de malformaciones del tubo neural fueron reportados en 3,591 partos (0.19%) de madres que tomaban regímenes que contenían dolutegravir en el momento de la concepción, en comparación con 21 casos en 19,361

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



partos (0.11%) de madres que tomaban regímenes que no contenían dolutegravir en el momento de la concepción (Diferencia del predominio de 0.09%; CI de 95% de -0.03, 0.30).

En el mismo estudio, no se identificó un mayor riesgo de malformaciones del tubo neural en mujeres que comenzaron la terapia con dolutegravir durante el embarazo. Dos de entre 4,448 partos (0.04%) de madres que comenzaron a tomar dolutegravir durante el embarazo tuvo malformación del tubo neural, en comparación con cinco de 6,748 partos (0.07%) de madres que comenzaron a tomar regímenes que no contenían dolutegravir durante el embarazo.

No se ha establecido una relación causal de estos eventos con el uso de dolutegravir. La incidencia de malformaciones del tubo neural en la población general oscila desde 0.5-1 caso por cada 1,000 nacidos vivos. Debido a que la mayoría de malformaciones del tubo neural ocurren dentro de las primeras 4 semanas del desarrollo fetal (aproximadamente 6 semanas después del último periodo menstrual) este riesgo potencial sería de preocupación para las mujeres expuestas a dolutegravir en el momento de la concepción y al principio del embarazo.

Los datos analizados hasta la fecha a partir de otras fuentes, incluyendo el Registro de Antirretrovirales en el Embarazo, estudios clínicos y los datos posteriores a la comercialización, son insuficientes para abordar el riesgo de malformaciones del tubo neural con dolutegravir.

Más de 1,000 resultados de la exposición en el segundo y tercer trimestres en mujeres embarazadas no indican evidencia de un aumento en el riesgo de resultados adversos del nacimiento.

En estudios de toxicidad reproductiva en animales, no se identificaron resultados adversos en el desarrollo, incluyendo malformaciones del tubo neural. Se ha demostrado que dolutegravir cruza la placenta en los animales (consulte Información preclínica).

El uso de TIVICAY durante el embarazo se ha evaluado en el Registro de Antirretrovirales en el Embarazo (APR) en más de 600 mujeres (a julio de 2019). Los datos en humanos disponibles del APR no muestran un mayor riesgo de defectos congénitos mayores para dolutegravir en comparación con la tasa de referencia (ver Estudios clínicos).

Lactancia

Los expertos en salud recomiendan que cuando sea posible, las mujeres infectadas con HIV no amamenten a sus lactantes con el fin de evitar la transmisión de HIV. En ambientes en que no sea factible la alimentación mediante fórmula, se deben seguir las guías locales oficiales sobre lactancia y tratamiento al considerar la lactancia durante una terapia antirretroviral.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Se espera que dolutegravir sea secretado en la leche humana con base en los datos en animales, aunque esto no ha sido confirmado en humanos.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

Posología

Un médico experimentado en el manejo de la infección por HIV debe iniciar la terapia con TIVICAY.

TIVICAY está disponible como tabletas dispersables para pacientes de al menos 4 semanas de edad y con un peso de al menos 3 kg, o pacientes para los cuales las tabletas recubiertas no sean apropiadas. TIVICAY está disponible como tabletas recubiertas para pacientes de al menos 6 años de edad y con un peso de al menos 14 kg. La biodisponibilidad de las tabletas dispersables y las tabletas recubiertas no es comparable y, por lo tanto, estas no deben utilizarse como reemplazos directos (consulte Farmacocinética). Por ejemplo, la dosis recomendada en adultos para las tabletas dispersables es 30 mg contra 50 mg para las tabletas recubiertas. Los pacientes que cambien entre las tabletas dispersables y las recubiertas deben seguir las recomendaciones de administración que sean específicas para la formulación.

TIVICAY puede tomarse con o sin alimentos.

Las tabletas dispersables pueden tragarse enteras con agua para beber o dispersas en agua para beber. Al dispersarse, la cantidad de agua dependerá del número de tabletas recetadas. La tableta o tabletas deben dispersarse por completo antes de tragarse (consulte Instrucciones de uso). No mastique, corte o triture las tabletas.

Método de administración

Adultos

Pacientes infectados con HIV-1 sin resistencia a la clase integrasa

La dosis recomendada de dolutegravir tabletas dispersables es 30 mg una vez al día.

Pacientes infectados con HIV-1 con resistencia a la clase integrasa (documentada o con sospecha clínica)

La dosis recomendada de dolutegravir tabletas dispersables es 30 mg dos veces al día. La decisión de usar dolutegravir para dichos pacientes debe tomarse de forma informada mediante el patrón de resistencia a la integrasa (consulte Estudios clínicos).

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Adolescentes, niños y lactantes de al menos 4 semanas de edad y con un peso de al menos 3 kg

Pacientes infectados con HIV-1 sin resistencia a la clase integrasa

La dosis recomendada de dolutegravir tabletas dispersables se determina de acuerdo con el peso y la edad y se presenta en la tabla a continuación.

Tabla 1 Recomendaciones de dosis de las tabletas dispersables en adolescentes, niños y lactantes de al menos 4 años de edad y con un peso de al menos 3 kg

Peso corporal (kg)	Dosis
De 3 hasta menos de 6	5 mg una vez al día (Tomados como una tableta dispersable de 5 mg)
De 6 hasta menos de 10	< 6 meses 10 mg una vez al día (Tomados como dos tabletas dispersables de 5 mg) ≥ 6 meses 15 mg una vez al día (Tomados como tres tabletas dispersables de 5 mg)
De 10 hasta menos de 14	20 mg una vez al día (Tomados como cuatro tabletas dispersables de 5 mg)
De 14 hasta menos de 20	25 mg una vez al día (Tomados como cinco tabletas dispersables de 5 mg)
20 o más	30 mg una vez al día (Tomados como seis tabletas dispersables de 5 mg)

Si traga las tabletas dispesables enteras con agua, no tome más de una tableta al mismo tiempo para reducir el riesgo de asfixia. No se dispone de suficientes datos sobre la seguridad y la eficacia para recomendar una dosis de dolutegravir tabletas dispersables en niños de menos de 4 semanas de edad o con un peso de menos de 3 kg.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Pacientes infectados con HIV-1 con resistencia a la clase integrasa

No existen suficientes datos para recomendar una dosis para dolutegravir tabletas dispersables en adolescentes, niños y lactantes resistentes a los inhibidores de la integrasa.

Adultos mayores

Existen datos disponibles limitados sobre el uso de TIVICAY en pacientes de 65 años de edad y mayores. Sin embargo, no existe evidencia de que los pacientes adultos mayores requieran una dosis diferente a la de los pacientes adultos más jóvenes (consulte Farmacocinética – Poblaciones especiales de pacientes).

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosificación en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa (depuración de creatinina (CrCl) < 30 mL /min, que no estén en diálisis). Existen datos disponibles limitados sobre los sujetos que reciben diálisis, aunque no se esperan diferencias en la farmacocinética en esta población (consulte Farmacocinética — Poblaciones especiales de pacientes).

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosificación en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh grado A o B). No se dispone de datos sobre pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh grado C) (consulte Farmacocinética – Poblaciones especiales de pacientes).

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 con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica
- Evaluación farmacológica de nueva concentración
- Inserto Versión GDS19 IPI03 de 12 de Febrero de 2021 allegado mediante radicado No. 20211161275
- Información para Prescribir Versión GDS19 IPI03 de 12 de Febrero de 2021 allegado mediante radicado No. 20211161275
- Plan de Gestión del Riesgo Versión 7.0 allegado mediante radicado No. 20211161275

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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

3.1.5.6 VERMEC ® 25mg

Expediente : 20208878
Radicado : 20211164460
Fecha : 18/08/2021
Interesado : TECNOQUÍMICAS S.A.

Composición:

Cada cápsula blanda contiene meclizina clorhidrato 25 mg

Forma farmacéutica: cápsula blanda

Indicaciones

Antihistamínico, náuseas, vómito y vértigo asociados con enfermedades del movimiento (laberintitis y enfermedad de Ménière).

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la Meclizina, pacientes que requieran ánimo vigilante

Precauciones y Advertencias

Debido a los efectos anticolinérgicos de la Meclizina, se podría producir un agravamiento de cuadros como hipertensión arterial, arritmia cardíaca, miastenia gravis, úlcera péptica estenosante, por lo que se recomienda suspender el tratamiento en caso de que se produjese un empeoramiento.

La administración conjunta de alcohol y Meclizina podría potenciar los efectos sedantes de ambas sustancias. Se recomienda evitar el consumo de alcohol durante el tratamiento.

La Meclizina podría dar lugar a fenómenos de fotosensibilidad, por lo que se recomienda no tomar el sol durante el tratamiento, y protegerse mediante filtros solares.

Puede darse sensibilidad cruzada con otros antihistamínicos. Pueden existir reacciones cruzadas con otros antihistamínicos, por lo que no se recomienda emplear ningún antihistamínico H1 en pacientes que hayan presentado hipersensibilidad a cualquier compuesto del grupo.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La Meclizina por su acción antiemética, puede dificultar el diagnóstico de enfermedades como apendicitis, enmascarar los síntomas inducidos por los medicamentos ototóxicos y enmascarar los signos de toxicidad producidos por sobredosis de otros medicamentos.

En algunos pacientes se puede producir sedación. La sedación puede ser potenciada por otros depresores del sistema nervioso central.

Los antihistamínicos están asociados con reacciones paradójicas de hiperexcitabilidad, incluso a dosis terapéuticas, por lo que podrían disminuir el umbral de convulsiones. Se debe administrar con precaución en pacientes con Epilepsia.

Los pacientes de edad avanzada son mas sensibles a los efectos adversos de los antihistamínicos, tales como mareos, sedación, confusión, hipotensión e hiperexcitabilidad, así como los efectos anticolinérgicos (sequedad de la boca, retención urinaria, precipitación del glaucoma). Se deben extremar las precauciones en pacientes mayores de 65 años. Si los efectos secundarios persisten o son graves, se aconseja suspender el tratamiento.

Insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia hepática puede aumentar la exposición sistémica de Meclizina, por lo tanto se recomienda administrar con precaución en este grupo de pacientes.

Insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal puede acumularse el principio activo o sus metabolitos. Se recomienda administrar con precaución en este grupo de pacientes.

Interferencias con pruebas analíticas: Podría dar falsos negativos en pruebas dérmicas de hipersensibilidad a extractos antigénicos. Se recomienda suspender la administración de este medicamento al menos 72 horas antes de la prueba.

Advertencias sobre excipientes: Puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) y excepcionalmente broncoespasmo porque contiene metilparabeno y propilparabeno. Este medicamento contiene sodio, hecho que debe ser tenido en cuenta en aquellos pacientes sometidos a restricción dietética de sodio. Cada cápsula blanda contiene 1,482 mg de sodio.

Reacciones adversas

Los efectos indeseables de la Meclizina son debidos, principalmente, por su acción en el sistema nervioso central, a sus efectos anticolinérgicos y a las reacciones de hipersensibilidad que pudieran aparecer.

Las reacciones adversas mas frecuentes son la aparición de somnolencia y sedación.

Raramente (1/10.000 a < 1/1.000) puede aparecer boca seca, visión borrosa, náuseas, vómitos y artralgia.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



A continuación, se enumeran los efectos adversos descritos con medicamentos que contienen el mismo principio activo, cuya frecuencia se desconoce (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico: shock anafiláctico

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: anorexia, apetito aumentado.

Trastornos psiquiátricos: ansiedad, euforia, irritabilidad, alucinaciones, insomnio, trastornos psicóticos, trastornos de la memoria, desorientación, confusión y paranoia.

Trastornos del sistema nervioso: mareos, dolor de cabeza, parestesia, trastorno del movimiento (incluyendo el síndrome de Parkinson).

Trastornos oculares: diplopía.

Trastornos del oído y del laberinto: acúfenos, vértigo.

Trastornos cardíacos: Palpitaciones, taquicardia.

Trastornos vasculares: hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinos: sequedad de garganta y sequedad nasal, epistaxis, broncoespasmos.

Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, estreñimiento, náuseas, vómitos y diarrea.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción, urticaria, reacciones de fotosensibilidad. Trastornos renales y urinarios: disuria, poliuria, retención urinaria.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: fatiga, debilidad.

Exploraciones complementarias: aumento de peso.

En caso de observarse la aparición de reacciones adversas debe suspenderse el tratamiento y notificarlo a los sistemas de farmacovigilancia.

Interacciones

No se recomienda su uso concomitante con: Anticolinérgicos (Anti-parkinsonianos, antidepresivos tricíclicos, IMAO, neurolépticos). Su asociación podría potenciar los efectos anticolinérgicos, por lo que se recomienda evitar la asociación.

Poblaciones Especiales

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Fertilidad: no se ha encontrado evidencia que muestre que la meclizina pueda afectar a la fertilidad.

Embarazo: con la evidencia científica disponible en la actualidad, no se puede descartar el riesgo fetal. Los reportes y los estudios clínicos disponibles no son concluyentes para determinar el riesgo fetal cuando se usa la meclizina en mujeres embarazadas. La administración de meclizina durante el embarazo solo se justifica si el beneficio potencial para la madre supera el riesgo potencial para el feto.

Los datos de los estudios epidemiológicos, con respecto al uso de meclizina durante el embarazo, no han determinado un riesgo asociado con el fármaco de que se presenten defectos congénitos importantes.

En estudios con animales, se ha observado una alta incidencia de malformaciones fetales en ratas a las que se les administró por vía oral meclizina durante el periodo organogénico a dosis 2 veces mayores a la dosis máxima recomendada en humanos de 100 mg (cálculo con en base a mg/m²).

Lactancia: el uso prolongado y dosis elevadas de la meclizina puede causar alterar la lactancia pues puede disminuir el suministro de leche, especialmente cuando es administrada en combinación con fármacos simpaticomiméticos como la pseudoefedrina. Las acciones anticolinérgicas de la meclizina también pueden inhibir la lactancia.

Efectos sobre la capacidad de conducir y manejar maquinaria: Puede producir somnolencia por lo tanto se debe evitar manejar vehículos y ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

Dosificación en adultos y adolescentes (mayores de 12 años):

Cinetosis: 25 a 50 mg, una hora antes del viaje, repetir la dosis cada 24 horas en caso de necesidad.

Vértigo: 25 a 100 mg diarios en dosis divididas, dependiendo de la respuesta clínica.

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 nueva forma farmacéutica con fines de obtención de registro sanitario

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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

3.1.5.7 EREMFAT® - RIFAMPICINA 600 MG POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA

Expediente : 20210334
Radicado : 20211177897
Fecha : 03/09/2021
Interesado : GPC PHARMA S.A.S

Composición:

Cada vial con 626,4 mg de polvo liofilizado contiene: 616.4 mg de Rifampicina sódica (equivalente a 600 mg de Rifampicina) 10.0 mg de Ascorbato de Sodio (como estabilizador).

Forma farmacéutica: polvo liofilizado para reconstituir a solución para infusión intravenosa

Indicaciones

Indicado en el tratamiento de infecciones causadas por gérmenes susceptibles a la Rifampicina.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la rifampicina, insuficiencia hepática, embarazo, uso concomitante con medicamentos hepatotóxicos.

Precauciones y Advertencias

Úsese bajo estricta vigilancia médica y cuando exista real necesidad de su administración. Adminístrese con precaución durante el embarazo, pacientes ancianos desnutridos y en niños de corta edad; puede ocasionarse una coloración rojiza en la orina, secreción lacrimal y la expectoración.

La monoterapia con rifampicina provoca el rápido desarrollo de resistencia (resistencia en un solo paso) en micobacterias y otros patógenos (ver sección 5.1). Para prevenir el desarrollo y la propagación de cepas bacterianas con resistencia a la rifampicina, la rifampicina siempre debe combinarse con al menos otro antibiótico/agente quimioterapéutico.

Hepatotoxicidad, desnutrición, alcoholismo

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Durante la terapia con rifampicina, se puede encontrar un aumento en las transaminasas en aproximadamente 5 - 20% de los pacientes tratados. Cuando los niveles de transaminasas permanecen en <100 U/L, los valores pueden volver a la normalidad a pesar de la continuación de la terapia. Si las transaminasas se elevan por encima de 100 U/L, o si hay un aumento de 2 veces en las concentraciones de bilirrubina por encima de los niveles normales con síntomas clínicos asociados, se recomienda la interrupción inmediata de la rifampicina, ya que se han observado casos de distrofia hepática mortal. Después de una interrupción apropiada de la terapia, la nueva administración de rifampicina puede tolerarse una vez más.

En casos leves o crónicos de insuficiencia hepática, la rifampicina debe usarse con especial precaución y solo después de una cuidadosa evaluación de riesgo-beneficio. En pacientes con abuso de alcohol, debido a la posibilidad de daño hepático preexistente, se debe realizar una evaluación cuidadosa de riesgo-beneficio.

En vista de la aparición de ictericia y hepatomegalia en pacientes de edad avanzada y pacientes con daño hepático preexistente, por ejemplo, debido al abuso de alcohol, corren un riesgo particular. En pacientes de edad avanzada y en pacientes desnutridos, se debe realizar una cuidadosa evaluación de riesgo-beneficio antes de iniciar la terapia.

En todos los pacientes, pero especialmente en los grupos de riesgo mencionados, se debe realizar un monitoreo regular de las enzimas hepáticas y la bilirrubina durante el uso de los medicamentos combinados habitualmente con rifampicina, como la isoniazida y la pirazinamida, que se encuentran en los regímenes de tratamiento para la tuberculosis, de modo que el posible daño hepático debido al potencial riesgo hepatotóxico de estos medicamentos se puede detectar a tiempo.

Reacciones de hipersensibilidad:

En el caso de reacciones de hipersensibilidad leves, como fiebre, enrojecimiento de la piel, prurito o urticaria, puede ser posible un tratamiento adicional después de la interrupción de la terapia y la resolución de los síntomas.

Al inicio de reacciones de hipersensibilidad severas como la trombocitopenia, que también puede manifestarse como epistaxis, púrpura, anemia hemolítica, disnea, ataques de asma, shock e insuficiencia renal, o en el caso de reacciones cutáneas alérgicas graves con desprendimiento ampolloso de la piel (necrólisis epidérmica tóxica / síndrome de Lyell, dermatitis exfoliativa), la rifampicina debe suspenderse de forma inmediata y permanente y deben instituirse los procedimientos de emergencia necesarios. Se han notificado hemorragias cerebrales y muertes en los casos en que el tratamiento con rifampicina se continuó o se reanudó después de la aparición de la púrpura.

Tras la reanudación del tratamiento con rifampicina después de una interrupción corta o prolongada, o durante la terapia intermitente, puede producirse una reacción hiperérgica inmediata con síntomas similares a la gripe (síndrome de la gripe), que puede estar asociada con complicaciones graves como shock o insuficiencia renal.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Síndrome de DRESS (Reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos): Se observaron reacciones de hipersensibilidad sistémica severa, incluidos casos fatales, como el síndrome DRESS (Reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos) durante el tratamiento con terapia antituberculosa.

El síndrome gripal se observa casi exclusivamente con el uso intermitente o después de un uso irregular de rifampicina y ocurre con mayor frecuencia cuanto más altas son las dosis individuales y más largo el intervalo de intervención.

Suele aparecer entre 3 y 6 meses después del inicio de la terapia intermitente y se manifiesta con síntomas como dolor de cabeza y debilidad general, fiebre, escalofríos, exantema, náuseas, vómitos, mialgia y artralgia. Los síntomas ocurren de 1 a 2 horas después de la dosis y duran hasta 8 horas, o más en casos individuales. En casi todos los casos, se puede resolver cambiando de la administración intermitente a la administración diaria de rifampicina.

Por estos motivos, la dosis de rifampicina debe ajustarse lentamente al reanudar el tratamiento después de un descanso, al cambiar de la administración intermitente a la diaria y al repetir la terapia. Se debe informar a los pacientes sobre los riesgos de la interrupción injustificada y arbitraria del tratamiento y especialmente, sobre los riesgos de reiniciar el tratamiento sin vigilancia médica.

Rifampicina y Porfiria: La rifampicina tiene un efecto porfirinógeno. Su uso en portadores de genes de porfiria aguda intermitente (PAI), porfiria variegata (PV) o coproporfiria hereditaria (CPH) requiere precauciones especiales. Las reacciones de los pacientes afectados son altamente individuales y obviamente dependen de si el individuo pertenece a alguno de los grupos de riesgo y del grado de activación en las diferentes etapas del proceso de porfiria hepática. El efecto sobre el metabolismo de la porfirina debe controlarse regularmente mediante pruebas de precursores de porfirina y porfirina en la orina. Se debe buscar el consejo de especialistas en porfiria en todos los casos.

Efectos sobre el tracto gastrointestinal:

Durante o después de la finalización de la terapia con rifampicina, se puede presentar colitis asociada a antibióticos (enterocolitis pseudomembranosa), que puede poner en peligro la vida. En este caso, según la indicación, se debe considerar la interrupción de la administración de rifampicina y se debe iniciar un tratamiento apropiado (por ejemplo, el uso de antibióticos / quimioterapéuticos orales específicos con eficacia clínica comprobada). Los agentes antiperistálticos están contraindicados.

Efecto sobre fluidos corporales: La rifampicina tiene un color rojo pardusco intrínseco intenso que, tras la administración del medicamento que contiene este principio activo, produce coloración de los fluidos corporales, como saliva, sudor, lágrimas, orina y heces. Por ejemplo, esto puede causar una coloración permanente de color amarillo anaranjado de las lentes de contacto blandas y también puede colorear la ropa.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Monitoreo de la función renal: Se requiere un monitoreo regular de la función renal (por ejemplo, determinación de creatinina sérica), especialmente con el uso prolongado de rifampicina.

Se ha informado de insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial y necrosis tubular durante el tratamiento con rifampicina. Se requiere la interrupción inmediata y permanente del tratamiento en tales casos. En general, la función renal vuelve a la normalidad tras la interrupción de la terapia.

Monitoreo de recuentos sanguíneos: También se debe realizar un monitoreo regular del recuento sanguíneo, ya que pueden ocurrir reacciones adversas a los medicamentos que afectan la sangre y los componentes sanguíneos durante la terapia con rifampicina.

Embarazo y fase postnatal: Si se usa rifampicina durante las últimas semanas de embarazo, puede haber un mayor riesgo de sangrado postnatal en la madre debido a un aumento de la diátesis hemorrágica inducida por el parto, así como en el neonato, debido a un suministro de vitamina K todavía inadecuado y por lo tanto, producción insuficiente de factores de coagulación. Por lo tanto, se requiere un monitoreo regular del recuento sanguíneo, así como la determinación de los parámetros de coagulación. El tratamiento con vitamina K puede estar indicado en tales casos.

Pruebas de laboratorio químico y diagnóstico:

Los ensayos microbiológicos de vitamina B12 y ácido fólico no son evaluables.

La rifampicina puede inhibir competitivamente la excreción de bromosulfoftaleína y por lo tanto, dar la impresión de disfunción hepática. Por lo tanto, la prueba de bromosulfoftaleína para evaluar la función hepática excretora no se puede usar durante el tratamiento con rifampicina.

La rifampicina produce resultados falsos positivos en el inmunoensayo para la determinación de opiáceos en la orina.

Medios de contraste:

La rifampicina puede retrasar la excreción biliar de los medios de contraste radiológico utilizados para las investigaciones de la vesícula biliar, sin tener ninguna relevancia clínica para la investigación.

Reacciones adversas

La reacción adversa más común al tratamiento con rifampicina corresponde a un cambio en los valores de la función hepática (especialmente un aumento en la actividad de las transaminasas), que generalmente no es clínicamente relevante y regresa con el tratamiento continuado. Sin embargo, en casos muy raros, también puede aparecer la aparición de hepatitis sintomática, que puede tener un desenlace fatal en casos graves.

Otras reacciones adversas comunes al tratamiento con rifampicina son las reacciones de hipersensibilidad y las molestias gastrointestinales.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Debido a la administración parenteral de EREMFAT I.V. 600 mg, puede producirse irritación de las venas en el lugar de la infusión, especialmente con el uso prolongado de la solución para infusión.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$): Eosinofilia, leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia, púrpura trombocitopénica, anemia por hipoprotrombina, anemia hemolítica, coagulopatía intravascular diseminada.

Trastornos del sistema inmunitario:

Comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): Reacciones de hipersensibilidad leve (fiebre, eritema multiforme, prurito, urticaria).

Raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$): Reacciones de hipersensibilidad severas, como disnea, ataques similares al asma, edema pulmonar, otros tipos de edema e incluso shock anafiláctico.

Muy raras ($< 1/10000$): Síndrome tipo lupus^a, síndrome de gripe^b, reacciones alérgicas cutáneas graves, como necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y exfoliativa dermatitis^c.

Desconocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): Reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

Desórdenes endocrinos

Raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$): Trastornos de la menstruación^d, crisis de Addison en pacientes con enfermedad de Addison.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición.

Desconocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): Porfiria

Desórdenes psiquiátricos

Muy raras ($< 1/10000$): Confusión, psicosis.

Trastornos del sistema nervioso

Muy raras ($< 1/10000$): Ataxia, incapacidad para concentrarse, dolor de cabeza, fatiga, mareos, parestesia.

Trastornos oculares

Raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$): Trastornos visuales, pérdida de visión, neuritis óptica.

Desconocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): Decoloración rojo parduzco del líquido lagrimal^e

Desórdenes gastrointestinales

Comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): Pérdida de apetito, dolor gástrico, náuseas, vómitos, meteorismo, diarrea.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$): Pancreatitis aguda

Muy raras ($< 1/10000$): Colitis asociada a antibióticos (enterocolitis pseudomembranosa), diarrea asociada a *Clostridium difficile*.

Trastornos hepatobiliares

Muy comunes ($\geq 1/10$): Aumento de la actividad enzimática como SGOT (AST), SGPT (ALT), fosfatasa alcalina, gamma glutamil transpeptidasa.

Poco comunes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$): Ictericia, hepatomegalia^f

Raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$): Bilirrubina sérica elevada

Muy raras ($< 1/10000$): Hepatitis aguda (posible desenlace mortal en casos graves).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$): Miopatías

Muy raras ($< 1/10000$): Debilidad muscular

Trastornos renales y urinarios

Raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$): Insuficiencia renal

Muy raras ($< 1/10000$): Falla renal aguda

Desconocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): Nefritis intersticial, necrosis tubular.

Embarazo, puerperio y afecciones perinatales

Desconocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): Sangrado posnatal en la madre y el recién nacido^g

Trastornos vasculares

Desconocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): Vasculitis leucocitoclástica

Desordenes generales y condiciones del sitio de administración

Desconocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): Irritación de las venas.

a. con fiebre, debilidad, artralgia, mialgia y aparición de anticuerpos antinucleares.

b. en asociación con el uso intermitente o después de un uso irregular de rifampicina síntomas similares al síndrome similar al lupus.

c. observado en tratamiento en asociación de rifampicina combinada con otros agente antituberculosos; Las reacciones no pueden atribuirse con certeza a ninguna sustancia activa.

d. secundario al efecto sobre el metabolismo de la hormona esteroide por la rifampicina.

e. causado por el color intrínseco de la rifampicina e inofensivo.

f. principalmente transitoria en la naturaleza.

g. cuando se administra durante las últimas semanas de embarazo.

Interacciones

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Debido a la gran cantidad de interacciones y las diversas consecuencias clínicas, la siguiente sección enumera los socios de interacción conocidos que, según el estado actual del conocimiento científico, son de relevancia clínica.

En la columna 1, se enumeran los grupos de sustancias activas y/o sustancias activas/medicamentos relacionados. El subrayado denota sustancias activas afectadas por la rifampicina. Si la sustancia activa afecta a la rifampicina, se separa mediante un guion, que se enumera y subraya en la primera columna de la tabla junto con la sustancia activa que lo afecta. Si en cualquier listado, no se subraya ninguna sustancia activa, esto significa que no hay interacción directa que afecte a una sustancia activa; además, denota que una reacción general (por ejemplo, hepatotoxicidad) o una sustancia endógena se ve afectada por esta interacción.

En la columna 2, se describen los efectos mutuos de los grupos de sustancias activas/ sustancias activas entre sí.

▲: Aumento

▼: Disminución

AUC: área bajo la curva

C_{max}: concentración máxima de sustancia activa en sangre

t_{1/2}: tiempo de vida media

En la columna 3, se establece la consecuencia clínica.

Grupo de sustancias activas / Sustancia activa	Interacción	Consecuencia Clínica
Inhibidores ACE		
<u>Enalapril</u> <u>Espirapril</u>	Concentraciones plasmáticas de los metabolitos activos de enalapril y espirapril ▼.	Monitoreo de la presión arterial, ajuste de dosis de enalapril y espirapril, si es necesario.
Adsorbentes		
Carbón activado- <u>rifampicina</u>	Absorción de rifampicina ▼.	El uso concomitante no es recomendado, posible pérdida de eficacia de rifampicina.
Analgésicos		
<u>Diclofenaco</u>	AUC y C _{max} de diclofenaco ▼.	Posible pérdida de eficacia de diclofenaco se recomienda monitorizar.
<u>Opioides-rifampicina</u> (Ej. morfina, fentanilo, buprenorfina, metadona, codeína)	El metabolismo de los opioides es acelerado por la rifampicina, la biodisponibilidad de la rifampicina puede reducirse.	Se recomienda una dosificación escalonada, se debe vigilar estrechamente, puede ser necesario aumentar la dosis de opioide.
<u>Paracetamol</u>	La rifampicina puede acelerar la descomposición del paracetamol, aumenta el riesgo de hepatotoxicidad.	No se recomienda el uso concomitante, vigilancia estrecha.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Anestésicos		
<u>Alfentanilo</u>	La eliminación de alfentanilo se acelera (aproximadamente 3 veces).	Posible pérdida de eficacia de alfentanilo puede ser necesario un ajuste de dosis de alfentanilo.
<u>Ropivacaína</u>	La eliminación de ropivacaína se acelera mediante la activación de enzimas CYP, $t_{1/2}$ y AUC de ropivacaína ▼.	Efecto menor en la calidad y duración de la anestesia local (interacción solo si la ropivacaína ingresa al torrente sanguíneo).
Antagonistas del receptor de angiotensina II		
<u>Losartán</u>	La eliminación de losartán y su metabolito activo se acelera mediante la activación de las enzimas CYP causada por rifampicina, AUC de losartán ▼ (en un 35%), $t_{1/2}$ de losartán ▼ (en un 50%), la descomposición de losartán oral también aumenta.	La presión arterial debe ser monitoreada.
Antihelmínticos		
<u>Praziquantel</u>	Concentraciones plasmáticas de praziquantel ▼.	Se recomienda monitorizar los niveles de praziquantel.
Antiarrítmicos		
<u>Amiodarona</u> <u>Quinidina</u> <u>Disopiramida</u> <u>Lorcainida</u> <u>Propafenona</u> <u>Tocainida</u>	Las concentraciones plasmáticas de antiarrítmicos pueden reducirse con rifampicina.	Se indica la monitorización del ritmo cardíaco, puede ser necesario ajustar la dosis de los antiarrítmicos.
Antiasmáticos		
<u>Teofilina</u>	El metabolismo de la teofilina es acelerado por la rifampicina.	Monitoreo de los niveles séricos de teofilina, especialmente al comenzar y finalizar el tratamiento, puede ser necesario ajustar la dosis de teofilina.
Antibióticos		
<u>Pirazinamida</u>	Mayor riesgo de hepatotoxicidad.	Monitoreo de la función hepática.
<u>Cotrimoxazol (trimetoprima sulfametoxazol)</u> <u>rifampicina</u>	El aclaramiento de rifampicina se reduce, los niveles plasmáticos, el AUC y la C_{max} de rifampicina aumentan.	Aumento de la hepatotoxicidad, monitoreo de la función hepática.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



<u>Claritromicina</u>	Concentraciones plasmáticas de claritromicina ▼.	No se recomienda el uso concomitante, posible pérdida del efecto de claritromicina.
<u>Cloranfenicol</u> <u>Doxiciclina</u>	Concentraciones plasmáticas de doxiciclina y cloranfenicol ▼.	Pérdida de la eficacia de doxiciclina y cloranfenicol, aumento de la dosis de doxiciclina y cloranfenicol necesarios.
<u>Ciprofloxacina</u> <u>Moxifloxacina</u>	Eliminación de moxifloxacina y ciprofloxacina acelerada.	No es necesario ajustar la dosis.
<u>Dapsona</u>	Eliminación de dapsona acelerada.	Posible pérdida de la eficacia de la dapsona, aumento de la dosis para dapsona, si es necesario.
<u>Linezolid</u>	AUC y C _{max} de linezolid reducido por rifampicina.	Posible pérdida de eficacia de linezolid. Vigilar eficacia antibacteriana
<u>Metronidazol</u>	Eliminación de metronidazol acelerado, AUC ▼.	Posible pérdida de la eficacia de metronidazol, ajuste de dosis de metronidazol, si es necesario.
Anticolinérgicos		
<u>Darifenacina</u>	La descomposición de la darifenacina es acelerada por la rifampicina.	Posible pérdida de la eficacia de darifenacina, puede ser necesario un ajuste de dosis de darifenacina.
Antidepresivos		
<u>Amitriptilina</u> <u>Nortriptilina</u>	Concentraciones plasmáticas de amitriptilina y nortriptilina ▼.	Posible pérdida de eficacia de amitriptilina y nortriptilina; Puede ser necesario ajustar la dosis de amitriptilina y nortriptilina.
<u>Citalopram</u>	La descomposición del citalopram es acelerada por la rifampicina.	Posible deterioro en el control de la enfermedad neurológica subyacente.
<u>Mirtazapina</u>	Aumento de la depuración de mirtazapina.	Posible pérdida de la eficacia de mirtazapina puede ser necesario un aumento de la dosis de mirtazapina.
<u>Sertralina</u>	Metabolismo de la sertralina ▲.	Posible pérdida de eficacia y aumento de los síntomas de ansiedad puede ser necesario un aumento de la dosis de sertralina.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Antidiabéticos		
<u>Sulfonilureas</u> <u>Biguanidas</u> <u>Glinidas</u> <u>Inhibidores de DPP-4</u>	El efecto de los agentes antidiabéticos puede aumentar y disminuir por rifampicina.	Monitoreo de los niveles de glucosa en sangre, puede ser necesario un ajuste de dosis de antidiabéticos.
Antiepilépticos		
<u>Carbamazepina</u>	El metabolismo de la carbamazepina se acelera por rifampicina.	Es necesaria una estrecha vigilancia clínica, es necesario determinar los niveles de carbamazepina, puede ser necesario ajustar la dosis de carbamazepina.
<u>Lamotrigina</u>	AUC y $t_{1/2}$ de lamotrigina se reducen con rifampicina ▼.	Posible pérdida de eficacia de lamotrigina puede ser necesario un aumento de la dosis de lamotrigina.
<u>Fenitoína</u>	El metabolismo de la fenitoína es acelerado por la rifampicina.	Se requiere una estrecha vigilancia, especialmente al comenzar y finalizar el tratamiento, determinación de los niveles plasmáticos de fenitoína, ajuste de dosis de fenitoína, si es necesario.
<u>Ácido Valproico</u>	La rifampicina aumenta el aclaramiento y, por lo tanto, reduce las concentraciones plasmáticas de ácido valproico.	Es necesaria una estrecha monitorización, especialmente al comenzar y finalizar el tratamiento, puede ser necesario ajustar la dosis de ácido valproico.
Antihistamínicos		
<u>Cimetidina</u> <u>Ranitidina</u>	Eliminación de cimetidina y ranitidina acelerada.	Posible pérdida de eficacia de cimetidina y ranitidina.
<u>Fexofenadina</u>	Eliminación de fexofenadina oral acelerada, disminución de las concentraciones plasmáticas de fexofenadina, pero $t_{1/2}$ terminal y aclaramiento renal sin alterar.	Posible pérdida de la eficacia de la fexofenadina.
Anticoagulantes		
<u>Rivaroxabán</u>	Concentraciones plasmáticas de rivaroxabán ▼.	No se recomienda el uso concomitante, es necesario aumentar la dosis de rivaroxabán.
<u>Apixaban</u> <u>Dabigatrán</u>	Concentraciones plasmáticas de apixaban y dabigatrán ▼.	No se recomienda el uso concomitante.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



<u>Fenprocumón, warfarina y otras cumarinas</u>	El metabolismo es acelerado por la rifampicina.	Debe evitarse el uso concomitante, la posible pérdida de eficacia de fenprocumón, warfarina y otras cumarinas, la estrecha vigilancia de los valores de protrombina e INR, especialmente al comenzar y finalizar tratamiento, puede ser necesario ajustar la dosis de fenprocumón, warfarina y otras cumarinas.
Antimicóticos		
<u>Caspofungina</u>	Concentraciones plasmáticas de caspofungina ▼.	Pérdida de la eficacia de caspofungina, es necesario un aumento de la dosis de caspofungina.
<u>Fluconazol</u>	AUC, C _{max} y concentraciones plasmáticas de fluconazol reducidas por rifampicina.	Posible disminución de la eficacia del fluconazol, monitorización estrecha, puede ser necesario un ajuste de la dosis de fluconazol.
<u>Itraconazol</u> <u>Ketoconazol</u>	AUC, C _{max} y concentraciones plasmáticas de itraconazol y ketoconazol reducidos.	No se recomienda el uso concomitante.
<u>Voriconazol</u>	La C _{max} y el AUC de voriconazol se redujeron en un 93% y un 96%, Respectivamente.	Fracaso del tratamiento → contraindicado.
<u>Terbinafina</u>	Se aumenta el aclaramiento de terbinafina.	No es necesario ajustar la dosis.
Antiprotozoarios		
<u>Atovacuona</u>	Las concentraciones plasmáticas de atovacuona se reducen en un 52%.	No se recomienda el uso concomitante.
<u>Quinina</u>	Eliminación de quinina acelerada, t _{1/2} de quinina ▼.	Se requiere vigilancia de los niveles de quinina y monitoreo cardíaco, especialmente al final del tratamiento con EREMFAT I.V. 600 mg, puede ser necesario un aumento de la dosis de quinina.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



<u>Cloroquina</u>	La rifampicina puede acelerar el metabolismo de la cloroquina.	Posible pérdida de la eficacia de la cloroquina, se requiere una estrecha vigilancia.
<u>Mefloquina</u>	Concentraciones plasmáticas de mefloquina ▼ en un 19%.	Posible pérdida de la eficacia de la mefloquina, puede ser necesario un ajuste de la dosis de mefloquina, vigilancia estrecha incluso después de la interrupción de EREMFAT I.V. 600 mg, riesgo de desarrollo de mefloquina resistencia ▲.
Beta- Bloqueadores		
<u>Bisoprolol</u> <u>Carvedilol</u> <u>Celiprolol</u> <u>Metoprolol</u> <u>Nadolol</u> <u>Propranolol</u> Posiblemente otros betabloqueantes degradado por el hígado.	Las concentraciones plasmáticas de betabloqueantes pueden reducirse con rifampicina.	Monitoreo cardíaco indicado; el ajuste de dosis puede ser necesario para los betabloqueantes.
Bloqueadores de los canales de calcio		
<u>Amlodipino</u> <u>Diltiazem</u> <u>Lercanidipina</u> <u>Nifedipina</u> <u>Nisoldipina</u> <u>Verapamilo</u>	Concentraciones plasmáticas de los bloqueadores de los canales de calcio. ▼	Posible pérdida de eficacia de los bloqueadores de los canales de calcio; Si se requiere un ajuste de dosis para los bloqueadores de los canales de calcio, se debe asegurar un ajuste adicional después de la interrupción de EREMFAT I.V. 600 mg.
Antagonista del receptor 5 de quimiocina		
<u>Maraviroc</u>	La C _{max} de maraviroc se redujo en un 66% y el AUC en un 63% debido a la rifampicina.	Se requiere una estrecha vigilancia, posible pérdida de eficacia de maraviroc, se requiere un ajuste de dosis de maraviroc.
Inhibidores de la COX-2		
<u>Celecoxib</u> <u>Etoricoxib</u>	El metabolismo de celecoxib, etoricoxib y rofecoxib es acelerado por rifampicina.	Es posible que se necesite monitorización, ajuste de dosis para celecoxib, etoricoxib y rofecoxib, se debe garantizar un ajuste adicional después de la interrupción de EREMFAT I.V. 600 mg.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Antagonistas de la endotelina		
<u>Bosentán</u>	La absorción y el metabolismo del bosentán se ven afectados; al comienzo de la terapia, hay un marcado aumento en los niveles mínimos de bosentán después de la administración inicial de rifampicina; en estado estacionario, el efecto de predomina la rifampicina en el metabolismo del bosentán, lo que causa una reducción en las concentraciones plasmáticas.	Monitoreo cercano, pruebas de función hepática necesarias.
Agentes antiinflamatorios		
<u>Sulfasalazina</u>	Concentración plasmática reducida de sulfapiridina, un metabolito de sulfasalazina.	Posible pérdida de la eficacia de la sulfasalazina, se requiere monitoreo.
Glucocorticoides		
<u>Budesonida</u>	Las concentraciones plasmáticas de budesonida pueden reducirse con rifampicina.	Monitoreo cercano, el efecto de la budesonida puede reducirse.
<u>Cortisona</u> <u>Dexametasona</u> <u>Fludrocortisona</u> <u>Hidrocortisona</u> <u>Metilprednisolona</u> <u>Prednisona</u> <u>Prednisolona</u>	Las concentraciones plasmáticas de cortisona, dexametasona, fludrocortisona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisona y la prednisolona pueden reducirse con rifampicina.	Vigilancia estrecha; ajuste de dosis para glucocorticoides puede ser requerido al inicio y al final de la terapia.
Glucósidos cardíacos		
<u>Digitoxina</u> <u>Digoxina</u>	Las concentraciones plasmáticas de digitoxina y digoxina pueden ser reducidas por rifampicina.	Vigilancia cardíaca estrecha y determinación de los niveles de glucósidos cardíacos en suero, pueden ser necesarios ajustes de dosis para digitoxina y digoxina.
Anticonceptivos hormonales		
<u>Noretisterona</u> <u>Mestranol</u> <u>Etinilestradiol</u>	Eliminación acelerada de anticonceptivos por la rifampicina.	Eficacia reducida; se recomiendan métodos anticonceptivos no hormonales adicionales, posibles anomalías menstruales.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Hormonas		
<u>Levotiroxina</u>	Concentraciones plasmáticas de levotiroxina ▼, niveles de tirotrópina ▲.	Se recomienda controlar los niveles de tirotrópina, puede ser necesario ajustar la dosis de levotiroxina al comienzo y al final de la terapia con EREMFAT I.V. 600 mg.
Antagonistas de 5-HT3		
<u>Ondansetrón</u>	Concentraciones plasmáticas de ondansetrón ▼.	El efecto antiemético puede reducirse, puede ser necesario ajustar la dosis de ondansetrón.
Hipnóticos		
<u>Zaleplon</u> <u>Zolpidem</u> <u>Zopiclona</u>	Niveles plasmáticos de zaleplón, zolpidem y zopiclona ▼.	Posible pérdida de eficacia de zaleplón, zolpidem y zopiclona, se necesita monitorización.
Inmunomoduladores		
<u>Vacuna Bacillus Calmette-Guérin</u>	Pérdida en la eficacia de la vacuna (incluso cuando se usa para el carcinoma de vejiga).	No se recomienda el uso concomitante.
Interferón beta-1a	Mayor riesgo de hepatotoxicidad.	Monitorización estrecha, pruebas de función hepática, si la ALT es > 5 veces superior a lo normal, se recomienda una reducción de la dosis de interferón beta-1a, que puede aumentarse nuevamente después de la normalización de ALT.
Inmunosupresores		
<u>Azatioprina</u> <u>Tacrolimus</u>	Eliminación de azatioprina y tacrolimus acelerada por rifampicina.	No se recomienda el uso concomitante, existe un riesgo de rechazo de trasplante.
<u>Ciclosporina</u> <u>Everolimus</u> <u>Temsirolimus</u>	La rifampicina acelera la eliminación de ciclosporina, everolimus y temsirolimus.	No se recomienda el uso concomitante, existe el riesgo de rechazo de trasplante; Si es necesario el uso concomitante, monitorización estrecha de los niveles en plasma, más ajuste de dosis para ciclosporina, everolimus y temsirolimus.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



<u>Sirolimus</u> <u>Micofenolato</u>	Eliminación de sirolimus y micofenolato acelerada por rifampicina, sirolimus y micofenolato C _{max} ▼ y AUC ▼.	No se recomienda el uso concomitante; existe el riesgo de rechazo de trasplante, si es necesario el uso concomitante, se requiere monitorización estrecha de los niveles plasmáticos y ajustes de dosis para sirolimus y micofenolato.
<u>Leflunomida</u> <u>teriflunomida</u> /	La rifampicina aumenta las concentraciones plasmáticas del metabolito activo de leflunomida en aproximadamente un 40%, posible acumulación debido a el t _{1/2} largo de leflunomida.	Mayor riesgo de hepatotoxicidad, neuropatía periférica, inmunosupresión y mielosupresión; las enzimas hepáticas y la bilirrubina deben medirse antes del inicio de la terapia con leflunomida, luego al menos mensualmente durante los primeros 6 meses de terapia y luego a intervalos de 6 a 8 semanas; los pacientes con insuficiencia hepática o niveles elevados de transaminasas (ALT > 2 veces de lo normal) no deben tomar leflunomida; interrupción del tratamiento si ALT > 3 veces de lo normal, eliminación del metabolito de leflunomida activo con colestiramina o carbón activado, monitoreo semanal, lavado repetido, si es necesario.
Inhibidores de la integrasa		
<u>Raltegravir</u>	Raltegravir AUC ▼, C _{max} ▼.	Pérdida de la eficacia de raltegravir, se requiere un aumento de la dosis de raltegravir.
Medios de contraste		
<u>Agentes de radiocontraste</u> (por ejemplo, para examen de vesícula biliar)	La excreción biliar de medios de radiocontraste puede ser retrasado por rifampicina.	Las pruebas deben realizarse antes de la dosis matutina de EREMFAT I.V. 600 mg.
Agentes hipolipemiantes		

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



<u>Fluvastatina</u>	El metabolismo de la fluvastatina es acelerado por la rifampicina, C_{max} de fluvastatina ▼ (en un 59%).	Posible pérdida de eficacia de fluvastatina, monitorización estrecha, puede ser necesario un aumento de la dosis de fluvastatina.
<u>Simvastatina</u>	Las concentraciones plasmáticas y la biodisponibilidad de simvastatina se redujeron por rifampicina, C_{max} ▼ (en un 90%), AUC ▼ (en un 87%).	No se recomienda el uso concomitante, pérdida probable de la eficacia de simvastatina; durante la terapia: vigilancia estrecha, se necesita un ajuste de dosis.
<u>Pravastatina</u>	La biodisponibilidad oral de pravastatina puede reducirse con rifampicina en algunos pacientes.	Posible pérdida de eficacia de pravastatina, vigilancia estrecha, puede ser necesario un aumento de la dosis de pravastatina.
<u>Atorvastatina</u>	Las concentraciones plasmáticas y la biodisponibilidad de atorvastatina se reducen con rifampicina, AUC ▼ (en un 78%).	Posible pérdida de eficacia de atorvastatina, vigilancia estrecha, mismo tiempo de dosificación para EREMFAT I.V. 600 mg y atorvastatina recomendada para reducir Interacciones.
<u>Ezetimiba</u>	El efecto de ezetimiba puede reducirse con rifampicina.	Posible pérdida de la eficacia de ezetimiba, vigilancia estrecha.
Neurolépticos		
<u>Clozapina</u> <u>Quetiapina</u>	Concentraciones plasmáticas de clozapina y quetiapina reducidas por rifampicina.	Posible pérdida de la eficacia de clozapina y quetiapina; Se requiere una estrecha monitorización del estado neurológico, se recomienda la determinación de los niveles séricos de clozapina y quetiapina, ajuste de la dosis de clozapina y quetiapina puede ser necesaria.
<u>Haloperidol</u>	El metabolismo del haloperidol es acelerado por la rifampicina.	Posible pérdida de eficacia de haloperidol; Se requiere un control estrecho del estado neurológico, ajuste de dosis de haloperidol, si es necesario.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



<u>Risperidona</u>	Concentraciones plasmáticas de risperidona ▼, AUC ▼ (por 72%), C _{max} ▼ (en un 50%).	Posible pérdida de la eficacia de la risperidona, se requiere una estrecha monitorización.
Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTI)		
<u>Etravirina</u>	No investigado.	Solo aprobado en combinación con inhibidores de proteasa → contraindicado.
<u>Delavirdina</u> <u>Nevirapina</u>	Concentraciones plasmáticas y AUC de delavirdina y nevirapina reducida.	Pérdida no compensable de la eficacia de los inhibidores de la transcriptasa inversa. → contraindicado.
<u>Efavirenz</u>	La C _{max} y el AUC de efavirenz se reducen con rifampicina, lo que aumenta el riesgo de hepatotoxicidad.	Aumento de la dosis de efavirenz, si es necesario, vigilancia estrecha de los niveles de efavirenz, pruebas de función hepática antes y durante el tratamiento es requerido.
Inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos (INTI)		
<u>Abacavir</u>	Las concentraciones plasmáticas de abacavir pueden ser ligeramente reducidas por rifampicina.	Relevancia clínica desconocida.
<u>Zidovudina</u>	Zidovudina C _{max} ▼ (en un 43%) y AUC ▼ (en un 47%)	Se requiere una estrecha vigilancia del efecto de zidovudina, posible pérdida de eficacia; si se usa zidovudina dentro de un régimen de terapia antirretroviral funcional, el ajuste de dosis a menudo no es necesario; la decisión debe ser tomada por un especialista en VIH.
Antagonistas opioides		
<u>Naltrexona</u>	Mayor riesgo de hepatotoxicidad.	Se debe evitar el uso concomitante, se requieren pruebas de función hepática.
Agentes de osteoporosis		
<u>Cinacalcet</u>	El metabolismo de cinacalcet puede acelerarse	Posible pérdida de eficacia de cinacalcet, puede ser necesario ajustar la dosis de cinacalcet.
Inhibidores de la fosfodiesterasa-4		

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



<u>Roflumilast</u>	C_{max} y AUC de roflumilast y N-óxido de roflumilast se reducen con rifampicina.	Se debe evitar el uso concomitante debido a la fuerte interacción con rifampicina, monitorización estrecha, ajuste de dosis de roflumilast si es necesario.
Inhibidores de la proteasa		
<u>Amprenavir</u> <u>Atazanavir</u> <u>Darunavir</u> <u>Fosamprenavir</u> <u>Indinavir</u> <u>Lopinavir</u> <u>Ritonavir</u> <u>Saquinavir</u> <u>Tipranavir</u>	La biodisponibilidad (AUC) de los inhibidores de la proteasa es reducida por rifampicina ▼.	Pérdida no compensable de la eficacia de los inhibidores de la proteasa. → contraindicado.
Moduladores selectivos de receptores de estrógenos (SERM)		
<u>Tamoxifeno</u>	La rifampicina reduce la C_{max} y el AUC del tamoxifeno en un 55% y 86%, respectivamente.	Se debe evitar el uso concomitante, vigilancia estrecha, ajuste de dosis de tamoxifeno, si es necesario.
<u>Toremifeno</u>	La rifampicina reduce la C_{max} y el AUC del toremifeno en un 55% y 87%, respectivamente.	Se debe evitar el uso concomitante, vigilancia estrecha, medición regular de electrolitos, recuento sanguíneo, prueba de función hepática, ajuste de dosis de toremifeno, si es necesario.
Agentes antiplaquetarios		
<u>Clopidogrel</u>	La rifampicina conduce a una mayor activación y actividad de clopidogrel.	Se necesita una estrecha monitorización, aumenta el efecto antiagregante del clopidogrel, aumenta la diátesis hemorrágica.
<u>Ticagrelor</u>	La administración concomitante de rifampicina y ticagrelor reduce la C_{max} y el AUC del ticagrelor en un 73% y un 86%, respectivamente.	No se recomienda el uso concomitante de rifampicina con ticagrelor.
Tranquilizantes		
<u>Benzodiazepinas</u> (por ejemplo, diazepam, midazolam, triazolam)	El metabolismo de las benzodiazepinas puede ser acelerado por la rifampicina.	Monitoreo cercano, el ajuste de dosis puede ser necesario para las benzodiazepinas.
<u>Buspirona</u>	Concentraciones plasmáticas y $t_{1/2}$ de buspirona ▼.	El efecto ansiolítico de buspirona puede reducirse, monitorización estrecha, ajuste de dosis de buspirona, si es necesario.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Agentes uricosúricos		
<u>Probenecid-rifampicina</u>	Las concentraciones plasmáticas de rifampicina pueden aumentar por probenecid en algunos pacientes, mayor riesgo de hepatotoxicidad.	Monitoreo de los valores de la función hepática.
Vitaminas		
<u>Vitamina D</u>	La rifampicina reduce las concentraciones plasmáticas de vitamina D.	Se espera una enfermedad ósea sintomática solo después de la administración prolongada de rifampicina (> 1 año); en el caso de la suplementación con vitamina D, se requiere el monitoreo de los niveles de calcio en suero, los niveles de fosfato en suero y la función renal; ajuste de dosis de vitamina D, si es necesario.
Agentes citostáticos		
<u>Bendamustina</u>	La rifampicina reduce los niveles plasmáticos de bendamustina, mientras que la rifampicina aumenta los niveles plasmáticos de los metabolitos activos de la bendamustina.	Es necesaria una estrecha vigilancia, el aumento de las concentraciones de metabolitos de bendamustina puede alterar el efecto de la bendamustina y aumentar el riesgo de reacciones adversas.
<u>Bexaroteno</u>	Las concentraciones plasmáticas de bexaroteno pueden posiblemente ser reducidas por rifampicina.	Monitoreo necesario.
<u>Clofarabina</u>	Mayor riesgo de hepatotoxicidad.	Se debe evitar el uso concomitante, se requiere una estrecha vigilancia de la función hepática.
<u>Gefitinib</u>	El metabolismo de gefitinib es acelerado por la rifampicina.	Vigilancia estrecha, puede ser necesario ajustar la dosis de gefitinib.
<u>Imatinib</u>	La rifampicina reduce el AUC y la C_{max} de imatinib en un 74% y 54%, respectivamente.	Se debe evitar el uso concomitante, pérdida probable de la eficacia de imatinib.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



<u>Irinotecan</u>	La eliminación de irinotecán es acelerada por rifampicina, AUC de irinotecán (metabolitos activos) ▼.	Posible pérdida de eficacia de irinotecan, puede ser necesario un ajuste de dosis de irinotecan.
Metotrexato	Mayor riesgo de hepatotoxicidad.	Se debe evitar el uso concomitante, se requieren pruebas de función hepática.
<u>Pazopanib</u>	El metabolismo de pazopanib se acelera por Rifampicina.	Se debe evitar el uso concomitante, posible pérdida de eficacia de pazopanib.
Tioguanina	Mayor riesgo de hepatotoxicidad.	Se debe evitar el uso concomitante, es necesario realizar pruebas de función hepática.

Poblaciones Especiales

Dosis para pacientes con insuficiencia hepática:

En pacientes con trastornos hepáticos preexistentes, por ejemplo, estado post hepatitis aguda, una prueba positiva de antígeno-anticuerpo para hepatitis B y C o abuso de alcohol, EREMFAT IV 600 mg se puede administrar en dosis normales. Debe considerarse un incremento lento de la dosis, comenzando con 75 mg /día de rifampicina, que aumenta hasta 450 - 600 mg/día (adultos) durante 3 a 7 días. Es necesario monitorear los parámetros de laboratorio relevantes, una o varias veces por semana, en los primeros meses, ya que hay un aumento de riesgo de daño hepático.

Si los niveles de transaminasas séricas antes de la terapia antituberculosa ya son 3 veces más altos que los niveles normales, se debe considerar la terapia con solo uno o dos agentes antituberculosos hepatotóxicos. En casos de insuficiencia hepática grave, EREMFAT I.V. 600 mg está contraindicado.

Dosis para pacientes con insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal, EREMFAT I.V. 600 mg se puede administrar sin ajuste de dosis, siempre que la función hepática sea normal. Esto también se aplica a pacientes en diálisis.

Dosis para pacientes con insuficiencia hepática y renal concomitante:

En pacientes con insuficiencia hepática leve (teniendo en cuenta las características individuales adicionales del paciente y la función renal concomitantemente deteriorada, la terapia con rifampicina se puede realizar si se determinan los niveles séricos y se controla de cerca la función hepática. En casos de insuficiencia hepática más grave, la rifampicina está contraindicada independientemente de la función renal.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y grupo etario

Para terapia, seguir las siguientes dosis basadas en el peso corporal para administración una vez al día:

Grupo Etario	Dosis Diaria en mg/kg de peso corporal	Nota
Adultos $\geq$ 18 años	10 (8 - 12)	La dosis diaria en adultos $\geq$ 18 años no debe ser inferior que 450 mg y no debe exceder 600 mg.
Adolescentes entre 12 a 18 años	10 (8 - 12)	La dosis diaria no debe exceder 600 mg en adolescentes.
Niños entre 3 a 12 años	15 (10 - 20)	La dosis diaria no debe exceder 600 mg en niños

La experiencia clínica de uso parenteral de EREMFAT I.V. 600 mg en adultos es amplia, pero limitada en niños

Sin embargo, no hay razón para creer que EREMFAT I.V. 600 mg sería menos tolerado en niños que en adultos.

Niños < 3 meses

No se pueden dar recomendaciones de dosificación para lactantes menores de 3 meses debido a datos insuficientes sobre el principio activo rifampicina.

Terapia intermitente para tuberculosis.

Se recomienda que los medicamentos para el tratamiento de la tuberculosis se administren diariamente durante todo el período de tratamiento, ya que este enfoque garantiza la máxima seguridad terapéutica.

La terapia intermitente contra la tuberculosis no se recomienda. Si la medicación diaria no se puede administrar por razones convincentes, la terapia intermitente debe administrarse solo en la fase de continuación y solo en pacientes VIH negativos con tuberculosis completamente sensible a los medicamentos y como terapia monitorizada.

Dosis para pacientes con insuficiencia hepática:

En pacientes con trastornos hepáticos preexistentes, por ejemplo, estado post hepatitis aguda, una prueba positiva de antígeno-anticuerpo para hepatitis B y C o abuso de alcohol, EREMFAT IV 600 mg se puede administrar en dosis normales. Debe considerarse un incremento lento de la dosis, comenzando con 75 mg/día de rifampicina, que aumenta hasta 450 - 600 mg/día (adultos) durante 3 a 7 días. Es necesario monitorear los parámetros de laboratorio relevantes, una o varias veces por semana, en los primeros meses, ya que hay un aumento de riesgo de daño hepático.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Si los niveles de transaminasas séricas antes de la terapia antituberculosa ya son 3 veces más altos que los niveles normales, se debe considerar la terapia con solo uno o dos agentes antituberculosos hepatotóxicos. En casos de insuficiencia hepática grave, EREMFAT I.V. 600 mg está contraindicado.

Dosis para pacientes con insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal, EREMFAT I.V. 600 mg se puede administrar sin ajuste de dosis, siempre que la función hepática sea normal. Esto también se aplica a pacientes en diálisis.

Dosis para pacientes con insuficiencia hepática y renal concomitante:

En pacientes con insuficiencia hepática leve (teniendo en cuenta las características individuales adicionales del paciente y la función renal concomitantemente deteriorada, la terapia con rifampicina se puede realizar si se determinan los niveles séricos y se controla de cerca la función hepática. En casos de insuficiencia hepática más grave, la rifampicina está contraindicada independientemente de la función renal.

Dosis después de la interrupción del tratamiento:

La administración de EREMFAT I.V. 600 mg después de la interrupción de la terapia debe reanudarse gradualmente en el contexto del tratamiento diario de la tuberculosis. Los adultos reciben 75 mg el primer día, con aumentos sucesivos de hasta 450 a 600 mg durante 3 a 7 días.

Para obtener información sobre los riesgos al reanudar el tratamiento con rifampicina (síndrome de la gripe).

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 nueva forma farmacéutica
- Información para Prescribir Versión 01 allegada mediante radicado 20211177897

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

3.1.5.8. PASEDOL® SOLUCION ORAL

Expediente : 20190184
Radicado : 20201185033 / 20211179893
Fecha : 06/09/2021
Interesado : LABORATORIOS ECAR S.A.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Composición: Cada 100 mL de solución oral contiene 0.25 g de Dimenhidrinato

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones

Pasedol® niños está indicado para la prevención y alivio de mareo, náuseas y vómito asociado al movimiento.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al dimenhidrinato, difenhidramina o a alguno de los excipientes de este medicamento.
- Porfiria: el dimenhidrinato se ha asociado a ataques agudos de porfiria y es considerado no seguro en estos pacientes.
- Crisis asmáticas: el paciente podría empeorar si se utiliza en las crisis agudas de asma.

Precauciones y Advertencias

- Puede producirse sensibilidad cruzada con otros antihistamínicos.
 - Debe emplearse con precaución en aquellas situaciones que pueden agravarse por sus propiedades anticolinérgicas:
 - ✓ Asma bronquial, EPOC, enfisema y bronquitis crónica (se puede producir espesamiento de las secreciones y alterar la expectoración).
 - ✓ Hipertrofia prostática, retención urinaria, enfermedades obstructivas del tracto urinario (se puede agravar la sintomatología).
 - ✓ Enfermedades obstructivas gastrointestinales.
 - ✓ Hipertensión arterial.
 - ✓ Glaucoma de ángulo cerrado.
 - ✓ Hipertiroidismo.
 - ✓ Epilepsia.
- Los pacientes de edad avanzada son más sensibles a los efectos anticolinérgicos centrales y periféricos del dimenhidrinato (sequedad de boca, retención urinaria, glaucoma, náuseas, sedación, confusión e hipotensión).
- El dimenhidrinato por su acción antiemética, puede dificultar el diagnóstico de enfermedades como apendicitis, enmascarar los síntomas inducidos por los medicamentos ototóxicos, y enmascarar los signos de toxicidad producidos por sobredosis de otros medicamentos.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- En pacientes con insuficiencia hepática, se deberá realizar un ajuste de la posología, ya que el dimenhidrinato se metaboliza fundamentalmente en el hígado, por lo que se produce un aumento de la concentración plasmática.
- En pacientes con insuficiencia renal, puede producirse acumulación del dimenhidrinato, debido a que éste y sus metabolitos se eliminan por la orina.
- En pacientes con historia previa de arritmias cardíacas, úlcera péptica o gastritis, el dimenhidrinato debe administrarse con precaución.
- Niños menores de 2 años: solamente deberían recibir dimenhidrinato oral bajo indicación médica cuando los posibles riesgos superen los beneficios. Los neonatos y lactantes pueden ser más susceptibles de presentar efectos adversos anticolinérgicos e hiperexcitabilidad.
- En algunos pacientes se puede producir sedación o somnolencia. La sedación puede ser potenciada por otros depresores del Sistema Nervioso Central.
- En situaciones de temperaturas extremas, se podría agravar el golpe de calor debido a la disminución de la sudoración ocasionada por sus efectos anticolinérgicos. Se recomienda evitar la exposición a temperaturas muy altas y seguir unas medidas higiénico- dietéticas adecuadas, como una adecuada aireación e hidratación.
- Evitar el consumo de bebidas alcohólicas durante el tratamiento con este medicamento.
- Puede producir fenómenos de fotosensibilidad, por lo que se recomienda no tomar el sol durante el tratamiento con este medicamento.

Reacciones adversas

En general los efectos adversos del dimenhidrinato se deben a los efectos anticolinérgicos centrales y periféricos, siendo éstos de carácter leve y transitorio. Existe gran variabilidad interindividual con respecto a la frecuencia e intensidad de los síntomas, afectando sobre todo a niños pequeños y ancianos.

Durante el periodo de utilización del dimenhidrinato se han notificado las siguientes reacciones adversas cuya frecuencia no se ha podido establecer con exactitud:

- Trastornos cardíacos: en ocasiones puntuales, y normalmente en caso de sobredosis, se pueden producir taquicardia, palpitaciones y otras arritmias cardíacas como extrasístole o bloqueo cardíaco. Estos efectos se podrían deber a la actividad anticolinérgica.
- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Raramente se ha descrito anemia hemolítica, agranulocitosis, leucopenia, trombopenia o pancitopenia.
- Trastornos del sistema nervioso: somnolencia, sedación. También se ha descrito cefalea, vértigo y mareo. Excepcionalmente se han observado casos de excitabilidad paradójica, sobre todo en niños pequeños. Esta hiperexcitabilidad cursa con insomnio, nerviosismo, confusión, temblor, irritabilidad, euforia, delirio, palpitaciones e incluso convulsiones.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Trastornos oculares: Debido a la actividad anticolinérgica podría producirse glaucoma y trastornos de la visión como midriasis, visión borrosa o diplopía.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: en ocasiones se puede producir un aumento de la viscosidad de las secreciones bronquiales, que pueden dificultar la respiración.
- Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea, dolor epigástrico, anorexia y sequedad de boca. Estos síntomas pueden disminuirse al administrar el antihistamínico con las comidas.
- Trastornos renales y urinarios: Puede aparecer retención urinaria e impotencia sexual por el bloqueo colinérgico.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad tras la administración sistémica de antihistamínicos, que puede llegar a producir incluso una anafilaxia. También pueden aparecer reacciones de fotosensibilidad tras la exposición intensa a la luz solar, con dermatitis, prurito, erupciones exantemáticas y eritema.
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: puede producir ataques agudos de porfiria.
- Trastornos vasculares: en ocasiones se han descrito hipotensión o hipertensión arterial.

En caso de observar la aparición de reacciones adversas, se deben notificar a los Sistemas de Farmacovigilancia y, si fuera necesario, suspender el tratamiento.

Interacciones

- La administración concomitante de dimenhidrinato con antibióticos del grupo de los aminoglucósidos u otros fármacos ototóxicos puede enmascarar los síntomas iniciales de ototoxicidad, como tinnitus, mareos o vértigos. En estos pacientes debe monitorizarse la función auditiva.
- Debido a que el dimenhidrinato tiene efectos anticolinérgicos, potencia los efectos de otros fármacos con actividad anticolinérgica, tales como antidepresivos tricíclicos, IMAO, neurolépticos, antiparkinsonianos, etc. Debe advertirse a los pacientes que vigilen la aparición de síntomas gastrointestinales, ya que puede producirse íleo parálítico.
- El dimenhidrinato puede incrementar los efectos de otros depresores del SNC, tales como alcohol, barbitúricos, anestésicos, benzodiacepinas, analgésicos opiáceos, y potenciar los efectos sedantes.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Puede potenciar el efecto fotosensibilizador de otros medicamentos.

Interferencias con pruebas de diagnóstico.

- Puede interferir con los resultados de las pruebas cutáneas en las que se usan alérgenos. Se recomienda suspender el tratamiento 72 horas antes de comenzar la prueba.

Vía de administración: Vía oral

Dosificación y grupo etario

Posología y forma de administración

Posología

Contiene copa dosificadora

- Menores de 2 años: no recomendado por falta de datos y seguridad.
- Niños de 2 a 6 años: 5 -10 mL (12,5 a 25 mg), 30-60 min antes del viaje; si es necesario, continuar con igual dosis cada 6 – 8 horas. Dosis máxima de 30 mL (75 mg) cada 24 horas.
- Entre 7 a 12 años: 10 – 20 mL (25 a 50 mg) 30 – 60 minutos antes del viaje; si es necesario, continuar con igual dosis cada 6 – 8 horas. Dosis máxima de 60 mL (150 mg) cada 24 horas.

Por vía oral se recomienda ingerirlo asociado a algún alimento. En insuficiencia hepática o renal ajustar la dosis según prescripción médica.

Forma de administración

Vía oral.

recomienda realizar la primera toma al menos media hora antes de iniciar el viaje (preferiblemente 1 ó 2 horas antes), dejando pasar como mínimo 6 horas entre una toma y la siguiente.

Se recomienda tomar este medicamento con alimentos, agua o leche para minimizar la irritación gástrica. Si los síntomas empeoran, o si persisten después de 7 días, se evaluará la situación clínica.

Condición de venta: Venta libre

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021006012 emitido mediante Acta No. 24 de 2020 SEM

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



numeral 3.1.5.1. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica con fines de Registro Sanitario
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración con fines de Registro Sanitario

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

3.1.5.9 DOLOFEN EXTRAFUERTE

Expediente : 20213007
Radicado : 20211205921
Fecha : 08/10/2021
Interesado : PROCAPS S.A.

Composición:

Cada cápsula blanda gelatina con forma de dosificación unigel contiene 400 mg de Ibuprofeno y 2 tabletas recubiertas con acetaminofén 125 mg + cafeína 32.5 mg cada una en el interior de la cápsula.

Forma farmacéutica: Cápsula blanda gelatina con forma de dosificación unigel

Indicaciones:

Analgésico y antipirético

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes.

Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema Angioneurótico.

Reacciones alérgicas al Ácido Acetilsalicílico o AINEs.

Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido-péptica.

Disfunción hepática severa.

Enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad coronaria, cirugía de derivación arterial coronaria (bypass).

No administrar a mujeres en embarazo, en especial durante el tercer trimestre, en trabajo de parto, lactancia y niños menores de 12 años.

Precauciones y advertencias

Precauciones:

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Suspenda la administración y consulte a su médico, si observa una reacción alérgica que incluya enrojecimiento de la piel, rash o ampollas; o si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces negras. Consulte a su médico antes de tomar este producto si usted tiene: una enfermedad del corazón, hipertensión, una enfermedad renal, si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo u otro medicamento, si está embarazada o lactando, si usted está consumiendo ácido acetilsalicílico para la prevención de un infarto del miocardio (cardioprotector) o un accidente cerebrovascular, debido a que el Ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetilsalicílico.

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. Administrar con precaución en mayores de 65 años. Manténgase fuera del alcance de los niños. No exceda la dosis recomendada. Limite la administración conjunta de medicamentos, alimentos o bebidas que contengan cafeína. A menos que sea prescrito por un médico, suspenda la administración y consulte si el dolor empeora o persiste por más de 7 días, o si la fiebre empeora o persiste por más de tres días. En caso de sobredosificación accidental, discontinuar la administración y consultar al médico y/o servicio de urgencias en forma inmediata. Teniendo en cuenta que la Cafeína puede estar asociada con efectos arritmogénicos, es recomendado suspender este medicamento en personas con antecedente de síntomas de arritmias cardíacas, palpitaciones y en los primeros días y semanas posteriores a un infarto de miocardio.

Advertencias:

Tercer trimestre de embarazo y lactancia. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 mL/min), insuficiencia hepática moderada. Se recomienda iniciar el tratamiento con la dosis más baja. El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. La cafeína puede producir insomnio, inquietud y náuseas debido a irritación gastrointestinal.

El riesgo de sobredosis por cafeína es mayor en alcohólicos con enfermedad hepática no-cirrótica

Reacciones adversas

No hay una frecuencia definida para cada síntoma.

Para el Acetaminofén se reportan angioedema, mareo, rash, prurito, desorientación, urticaria, neutropenia, hepatotoxicidad, neumonitis, falla hepática, edema laríngeo y síndrome de Stevens-Johnson. Los eventos adversos más frecuentes reportados con el Ibuprofeno son de origen gastrointestinal entre los que se destacan náuseas (3-9%), epigastralgia (3-9%) y pirosis (3-9%). La cafeína no tiene una frecuencia definida de eventos adversos, pero se reportan insomnio, irritabilidad y nerviosismo con su consumo.

Eventos cardiovasculares:

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Ensayos clínicos con diferentes AINEs, COX-2 selectivos y no selectivos, de más de tres años de duración, han mostrado un incremento en el riesgo de eventos trombóticos cardiovasculares serios, como el infarto de miocardio o los accidentes cerebrovasculares isquémicos. Tanto los selectivos como los no selectivos tienen un riesgo similar. Los pacientes con antecedentes conocidos de enfermedad cardiovascular o factores de riesgo para desarrollarla están en mayor riesgo de presentar un evento de estas características con la ingesta de cualquier tipo de AINEs incluso Acetaminofén. Para minimizar este riesgo, es indispensable suministrar la dosis más baja posible evitando su uso crónico, para conseguir los efectos terapéuticos deseados. Los médicos y los pacientes deben estar alerta al desarrollo de cualquiera de estas complicaciones, aún en ausencia de antecedentes previos de las mismas. No hay evidencia consistente de que la administración de ácido acetilsalicílico disminuya el riesgo de eventos trombóticos cardiovasculares agudos asociados a la ingesta de los AINEs. El uso concomitante de ácido acetilsalicílico, aumenta el riesgo de efectos gastrointestinales severos como ulceración, hemorragia y perforación del tracto gastrointestinal. Dos grandes estudios llevados a cabo con AINEs COX-2 selectivos para el tratamiento del dolor después de una cirugía de derivación coronaria, mostraron un incremento en el número de infartos y accidentes cerebrovasculares por lo que la administración de Ibuprofeno como analgésico en el postoperatorio de este tipo de intervenciones quirúrgicas están contraindicado.

- **Hipertensión Arterial:** Los AINEs, incluyendo el Ibuprofeno, pueden desencadenar el inicio de un cuadro de hipertensión esencial o agravar un cuadro ya existente. Esto incrementa los riesgos de sufrir un episodio de accidente cerebrovascular. Los pacientes que toman tiazidas o diuréticos de asa pueden incrementar su respuesta a este tipo de medicamento cuando concomitantemente toman un AINEs, incluyendo el Ibuprofeno. De acuerdo a esto, en los pacientes hipertensos que están recibiendo diuréticos, el Ibuprofeno debe administrarse con precaución y controlarse la tensión arterial con mayor frecuencia. Se prefiere el uso de Acetaminofén en pacientes con hipertensión arterial.
- **Falla cardíaca:** La insuficiencia cardíaca congestiva, retención de fluidos y edema se observa en pacientes que toman AINEs incluyendo el Ibuprofeno, no para el Acetaminofén, por lo tanto, debe ser utilizado con precaución en pacientes con estos síntomas, incluidos los pacientes con falla cardíaca controlada.

La cafeína puede generar eventos adversos cardiovasculares como taquicardia, aumento en la eyección del ventrículo izquierdo e incremento en el volumen latido. En el miocardio produce un efecto inotrópico positivo y cronotrópico positivo causando un aumento en la fuerza contráctil, en el gasto cardíaco y aceleraciones de la frecuencia cardíaca. En dosis superiores a 250 mg el efecto el incremento en la frecuencia del seno cardíaco puede desencadenar una taquicardia, extrasístoles u otras posibles arritmias ventriculares. La cafeína puede tener efectos arritmogénicos en algunas personas con antecedentes cardíacos. Generalmente las pequeñas dosis de cafeína incrementan levemente la presión arterial, pero en individuos sanos con ingestión crónica de cafeína tiene poco o ningún efecto sobre su presión arterial, su frecuencia cardíaca, la concentración de catecolaminas plasmáticas y/o la actividad de la renina en el plasma.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Eventos adversos gastrointestinales:

Los AINEs, incluyendo al Acetaminofén y el Ibuprofeno, pueden causar serios efectos gastrointestinales que incluyen inflamación, sangrado, ulceración y perforación del estómago, el intestino delgado o el grueso, los cuales pueden ser fatales. Estos síntomas gastrointestinales son más frecuentes con el uso de AINEs como el Ibuprofeno. Sólo uno de cada cinco pacientes que desarrollan eventos adversos gastrointestinales graves se vuelve sintomático. Ulceraciones del tracto gastrointestinal superior, hemorragia macroscópica o perforación causada por AINEs ocurre en aproximadamente el 1% de los pacientes tratados por 3 a 6 meses y en aproximadamente el 2 a 4% de los tratados por más de un año, incrementándose el riesgo con la duración total de la terapia. Sin embargo, terapias más cortas no están exentas de riesgo. Los AINEs deben ser prescritos con extrema precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad ulcero-péptica y/o antecedente de sangrado gastrointestinal pues ellos tienen diez veces más probabilidades de desarrollar una hemorragia gastrointestinal comparados con los pacientes que carecen de este antecedente. Otros factores que pueden elevar el riesgo de hemorragia gastrointestinal son el uso concomitante de corticosteroides o anticoagulantes, fumar o ingerir alcohol, así como unas condiciones generales muy deterioradas del paciente. La Cafeína acelera el vaciamiento gástrico y genera en algunas ocasiones intolerancia gastrointestinal; adicionalmente puede causar alteraciones en la glucosa sérica provocando en algunas ocasiones hipoglucemia o hiperglucemia.

Eventos adversos renales:

La administración por largos períodos de tiempo de diferentes AINEs entre los que se encuentra el Ibuprofeno y el Acetaminofén pueden ocasionar necrosis papilar u otro tipo de daño renal. La toxicidad renal también se ha visto en pacientes en los cuales las prostaglandinas renales están jugando un papel compensatorio en el mantenimiento del flujo renal. En estos pacientes la administración de AINEs puede causar una reducción dosis-dependiente en la formación de prostaglandinas con una disminución de la perfusión renal que puede precipitar un deterioro de su función. Pacientes en alto riesgo de presentar esta alteración son todos aquellos en los cuales está alterada la función renal y/o que presenten hipovolemia, falla cardíaca, disfunción hepática, depleción de sodio, uso de diuréticos e inhibidores de la ECA y edad avanzada. La supresión del tratamiento con AINEs es seguida usualmente por una recuperación al estado pretratamiento.

La Cafeína tiene efectos diuréticos porque genera un aumento del flujo urinario, incremento de la depuración de la creatinina e incremento en la excreción de calcio y sodio.

Reacciones alérgicas:

Al igual que con otros AINEs, con el Ibuprofeno y el Acetaminofén pueden ocurrir reacciones de anafilaxia, sin conocimiento de exposición previa o sin antecedentes de reacciones alérgicas en el pasado a otros AINEs. El Ibuprofeno no se debe administrar a pacientes con especial sensibilidad al ácido acetilsalicílico, lo cual ocurre en pacientes con asma que experimentan rinitis con o sin pólipos nasales y en quienes se presenta un intenso broncoespasmo después de ingerir ácido acetilsalicílico u otros AINEs. Los AINEs

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



incluyendo el Ibuprofeno y el Acetaminofén, pueden causar severas reacciones alérgicas cutáneas como dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens- Johnson y necrólisis tóxica epidérmica, las cuales pueden ser fatales.

La Cafeína no se debe administrar en personas que tenga hipersensibilidad a este medicamento.

Otros Efectos:

Recientemente se ha descrito un riesgo mayor de presentar hepatotoxicidad en los pacientes que consumen regularmente alcohol y Acetaminofén. La Cafeína estimula voluntariamente el músculo esquelético, permitiendo un aumento en la fuerza de contracción y disminuyendo la fatiga muscular. Este medicamento también aumenta la secreción ácida gástrica por las células parietales. La Cafeína incrementa el flujo sanguíneo renal, la filtración glomerular y disminuye la reabsorción en el túbulo proximal de sodio y agua lo que resulta en una moderada diuresis. Además, estimula la glicogenólisis y la lipólisis, pero incrementa la glucosa y los lípidos en sangre que usualmente son insignificantes en pacientes normales.

Interacciones

Ibuprofeno

Puede reducir el efecto cardioprotector del ácido acetilsalicílico. Incrementa las concentraciones plasmáticas de litio, metotrexate y glucósidos cardiacos. El riesgo de nefrotoxicidad se puede incrementar con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), la ciclosporina, el tacrolimus o los diuréticos; puede reducir el efecto antihipertensivo de los IECA, los betabloqueadores y los diuréticos. Puede incrementar el efecto de la fenitoína y las sulfonilureas. No debe administrarse con otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Acetaminofén

A pesar de tener menores interacciones reportadas con la Warfarina al compararlo con otros AINEs y de presentar menores episodios hemorrágicos de la vía digestiva alta, el Acetaminofén pueden presentar alguna interacción con este medicamento y además se debe tener precaución en pacientes que consuman carbamazepina, isoniazida y fenitoína, por ser inductores de las enzimas microsomales hepáticas. Se acepta que el riesgo de toxicidad aumenta en pacientes que toman otros fármacos potencialmente hepatotóxicos. El uso concomitante con metoclopramida aumenta su absorción y el probenecid disminuye su tasa de depuración con el aumento secundario de su vida media de eliminación. La administración junto con corticoides o alcohol aumentan el riesgo de efectos gastrointestinales secundarios. El uso concomitante con antidiabéticos orales o insulina puede aumentar el efecto hipoglucémico de estos ya que las prostaglandinas están implicadas de manera directa en los mecanismos de regulación del metabolismo de la glucosa y posiblemente también debido al desplazamiento de los antidiabéticos orales de las proteínas séricas.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Cafeína

Es metabolizada por el sistema enzimático del citocromo P450, principalmente por la isoenzima CYP1A2, por lo tanto, la Cafeína puede tener potencial interacción con otras sustancias que se metabolizan en este mismo lugar enzimático o con medicamentos que estimulen o inhiban esta enzima. La Cafeína y otras xantinas quizás aumenten los efectos inotrópicos cardiacos por la estimulación de agentes betaadrenérgicos. Cuando la Cafeína y el disulfirán son administrados concomitantemente en individuos sanos o en pacientes en recuperación de una dependencia alcohólica, se ha encontrado disminuida la depuración de la Cafeína y su vida media aumentada; no se conoce el mecanismo, pero el disulfirán altera el metabolismo hepático de la Cafeína; esto puede generar un aumento en los eventos adversos de la Cafeína por su mayor permanencia en el organismo.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

Adultos y niños mayores de doce años:

Una Cápsula Blanda cada seis a ocho horas, sin exceder la dosis máxima en el día (24 horas) de tres cápsulas.

Condición de venta: venta libre

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

- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica con fines de obtención de registro sanitario

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

3.1.5.10 VIVIFLOR TABLETAS VAGINALES

Expediente : 20169379
Radicado : 20191176590 / 20201103223 / 20201211414 / 20211180067
Fecha : 06/09/2021
Interesado : GEDEON RICHTER COLOMBIA S.A.S

Composición:

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

Forma farmacéutica: Tableta vaginal

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Indicaciones:

1) Vaginitis atrófica (atrofia vaginal sintomática) debida a la deficiencia de estrógenos durante la menopausia y la posmenopausia

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
- Presencia de cáncer, sospecha de cáncer o antecedentes de cáncer de mama.
- Conocimiento o sospecha de tumores malignos dependientes de estrógenos (especialmente carcinoma endometrial).
- Conocimiento o sospecha de endometriosis.
- Hiperplasia endometrial sin tratamiento.
- Sangrado inexplicable en el área genital.
- Vaginitis con inflamación grave e infiltrados purulentos.
- Tromboembolia venosa idiopática previa o presente (especialmente trombosis venosa profunda, embolia pulmonar).
- Trombofilia conocida (por ejemplo, deficiencia de la proteína C, proteína S o de antitrombina)
- Embolia arterial activa o reciente (especialmente angina de pecho, infarto de miocardio)
- Hepatopatía aguda o antecedentes de hepatopatía, siempre y cuando los valores de las enzimas hepáticas relevantes no hayan regresado a la normalidad
- Porfiria
- No se debe usar Viviflor en niñas antes de la pubertad.

Precauciones y advertencias

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

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

Sin embargo, en caso de que alguna de estas enfermedades empeore, se debe

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



descontinuar el tratamiento con Viviflor. Esto también aplica en caso de que ocurra sangrado vaginal anormal durante el uso.

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

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

Exámenes médicos/de seguimiento

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

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

Situaciones en las cuales se requiere supervisión médica especial

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

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

- Factores de riesgo de tumores dependientes de estrógenos, p. ej., presencia de cáncer de mama en un familiar de primer grado.
- Antecedentes de hiperplasia endometrial
- Leiomioma (fibromas uterinos) o endometriosis
- Factores de riesgo de trastornos tromboembólicos
- Migraña o cefalea graves

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Lupus eritematoso sistémico
- Hepatopatía (p.ej., adenoma hepático)
- Diabetes mellitus con o sin compromiso vascular
- Colelitiasis
- Hipertensión
- Epilepsia
- Asma
- Otoesclerosis

Razones para suspender inmediatamente el tratamiento de mantenimiento

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

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

Hiperplasia endometrial

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

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

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

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



y en aquellas que presentan endometriosis residual.

Cáncer de mama, uterino y ovárico

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

Tromboembolia venosa, accidente cerebrovascular y cardiopatía coronaria

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

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

Otras enfermedades

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

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

Reacciones adversas

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

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Sistema inmunitario

Raros: Reacciones alérgicas con enrojecimiento y prurito

Sistema reproductor y mamas:

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

Infecciones e infestaciones

Infrecuente: Vaginitis

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

Interacciones

Lactobacillus acidophilus es sensible a varios medicamentos antiinfecciosos (locales o sistémicos). El tratamiento simultáneo con estos medicamentos puede causar la reducción de la eficacia de Viviflor.

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

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

Poblaciones Especiales

Pacientes adultas mayores

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

Niños y adolescentes

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

Insuficiencia renal:

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

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Insuficiencia hepática:

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

Embarazo

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

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

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

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

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

Lactancia

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

Vía de administración: Vaginal

Dosificación y grupo etario

Vaginitis atrófica (atrofia vaginal sintomática) debida a la deficiencia de estrógenos durante la menopausia y la posmenopausia:

Una tableta vaginal diariamente durante 12 días como mínimo.

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

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

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Pacientes adultas mayores

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

Niños y adolescentes

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

Modo de administración

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No.2020036338 de 26 de Octubre de 2020 en el sentido de:

- Revocar parcialmente el artículo primero de la Resolución 2020036338 de 26 de Octubre de 2020, en el sentido de aprobar la indicación del producto viviflor tabletas vaginales, conforme con la evidencia científica allegada dentro de este trámite, de la siguiente manera:

Indicación: Vaginitis atrófica y atrofia vaginal sintomática debida a la deficiencia de estrógenos durante la menopausia y la posmenopausia.

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

3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración

3.1.6.1. IBUPROFENO 6 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20190887
Radicado : 20201193353 / 20211130033
Fecha : 02/07/2021
Interesado : B. Braun Medical S.A

Composición: Cada mL de solución inyectable contiene 6 mg de Ibuprofeno

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

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





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

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a otros AINE o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- 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).
- Uso durante el período perioperatorio en el contexto de la cirugía de injerto de derivación de arterias coronarias (IDAC)
- 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, incluyen- do 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

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



complicadas con hemorragia o perforación (ver sección 4.3), 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 (especialmente, hemorragia GI) que experimenten, 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, anticoagulante como warfarina, inhibidores selectivos de la 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., ≤ 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, una insuficiencia cardíaca congestiva (clase II-III de la NYHA), una cardiopatía isquémica establecida, una arteriopatía periférica o una enfermedad cerebrovascular, después de haberlo evaluado detenidamente, y se deben evitar las dosis elevadas (2400 mg/día).

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, algunas de ellas mortales, entre otras, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), relacionadas con el uso de AINE (ver sección 4.8). Parece ser que los pacientes tienen un

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



riesgo mayor de padecer estas reacciones al inicio del tratamiento, con una aparición de las mismas en el primer mes de tratamiento, en la mayoría de los casos. 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 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 situación del paciente previa al tratamiento.

Al igual que con otros AINE, ibuprofeno puede provocar aumentos pasajeros leves de algunos parámetros de la función hepática, así como aumentos significativos de la concentración de transaminasas. Si se produce un aumento importante de estos parámetros, el tratamiento se debe suspender.

Reacciones anafilactoides

Como práctica habitual durante una perfusión intravenosa, se recomienda la monitorización estrecha del paciente, en especial al inicio de la perfusión, para detectar 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. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Efectos hemáticos

Ibuprofeno puede inhibir temporalmente la función plaquetaria de la sangre (agregación trombocítica), lo que puede provocar un aumento de los tiempos 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 debe 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 uso simultáneo de AINE y consumo 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.

Meningitis aséptica

Se han notificado algunos casos de meningitis aséptica con el uso de ibuprofeno en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). A pesar de que es más probable que se produzca en pacientes con LES y guarde relación con las enfermedades del tejido conectivo, también se han notificado casos en algunos pacientes que no padecían ninguna enfermedad crónica subyacente. Por tanto, esto se deberá tener en cuenta cuando se administre este 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 derivar al paciente para someterlo a una exploración oftalmológica 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 un aumento de la dosis del fármaco.

En casos excepcionales, la varicela puede provocar complicaciones graves de las infecciones cutáneas y de los tejidos blandos. Hasta la fecha no se puede descartar el papel que puedan desempeñar los AINE en el empeoramiento de estas infecciones. Por tanto, se recomienda evitar el uso de ibuprofeno cuando exista varicela.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Los AINE pueden enmascarar los síntomas de infecciones concurrentes. Debe extremarse la precaución en pacientes que padezcan determinadas enfermedades que podrían empeorar:

- En pacientes que hayan experimentado reacciones alérgicas a otras sustancias, ya que en ellos también aumenta el riesgo de reacciones de hipersensibilidad con el uso de este medicamento.
- En el caso de los pacientes que padezcan una alergia al polen, pólipos nasales o trastornos respiratorios obstructivos crónicos, ya que presentan un aumento del riesgo de padecer reacciones alérgicas, que se pueden presentar en forma de ataques de asma (también denominada asma analgésica), edema angioneurótico de Quincke o urticaria.

Interferencia con pruebas de laboratorio

- Tiempo de coagulación (puede prolongarse durante 1 día tras la interrupción del tratamiento)
- Concentración sanguínea de glucosa (puede disminuir)
- Aclaramiento 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 360 mg de sodio por frasco, equivalente a 18,0% de la ingesta diaria recomendada de 2 g de sodio por adulto.

Reacciones adversas

A la hora de evaluar los efectos adversos, se han tomado las frecuencias siguientes como referencia:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$

Frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$

Raras: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$

Muy raras: $1/10.000$

Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Los efectos adversos observados con mayor frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Se pueden producir úlceras pépticas, perforación o hemorragia, en algunos casos, mortales, en los pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4). Se han notificado casos de náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerosa, exacerbación de la colitis y de la enfermedad de Crohn (ver sección 4.4) tras la administración. Se ha observado gastritis con menor frecuencia. Cabe destacar que el riesgo de padecer hemorragia gastrointestinal es dependiente del intervalo de dosis y de la duración del tratamiento.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Se han notificado casos muy raros de reacciones de hipersensibilidad graves (lo que incluye reacciones en el lugar de la perfusión y choque anafiláctico) y reacciones adversas cutáneas graves, como reacciones ampollosas que incluyen síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), eritema multiforme y alopecia.

También se han descrito casos de 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.

Durante una infección por el virus de la varicela se puede producir fotosensibilidad, vasculitis alérgica y, en casos excepcionales, infecciones cutáneas graves y complicaciones en los tejidos blandos

Se han notificado casos de edema, hipertensión y fallo cardíaco, relacionados con el uso de AINE.

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).

Infecciones e infecciones	Muy raras	También se han descrito casos de 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.
---------------------------	-----------	--



Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raras	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.
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad, acompañadas de erupción cutánea y prurito, así como ataques de asma (posiblemente acompañada de una bajada de la tensión arterial).
	Muy raras	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
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Ansiedad, agitación
	Raras	Reacciones psicóticas, nerviosismo, irritabilidad, confusión o desorientación y depresión
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Fatiga o insomnio, cefalea, mareos
	Poco frecuentes	Insomnio, agitación, irritabilidad o cansancio
	Muy raras	Meningitis aséptica (rigidez de cuello, cefalea, náuseas, vómitos, fiebre o confusión) Los pacientes con trastornos autoinmunitarios (LES, conjuntivopatía mixta) parecen tener una mayor predisposición.
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Alteraciones visuales
	Raras	Ambliopía tóxica reversible
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Vértigo
	Poco frecuentes	Acúfenos
	Raras	Trastornos de la audición

Acta No. 23 de 2021 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Trastornos cardíacos	Muy raras	Palpitaciones, fallo cardíaco, infarto de miocardio
Trastornos vasculares	Muy raras	Hipertensión arterial
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy raras	Asma, broncoespasmo, disnea y sibilancias
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Pirosis, dolor abdominal, náuseas, vómitos, flatulencia, diarrea, estreñimiento y hemorragia gastrointestinal ligera que puede provocar anemia en casos excepcionales
	Frecuentes	Úlceras gastrointestinales, que pueden ir acompañadas de hemorragia y perforación. Estomatitis ulcerosa, exacerbación de la colitis y la enfermedad de Crohn
	Poco frecuentes	Gastritis
	Raras	Estenosis esofágica, exacerbación de la enfermedad diverticular, colitis hemorrágica inespecífica. Si se produce hemorragia gastrointestinal, esta puede provocar anemia y hematemesis.
	Muy raras	Esofagitis, pancreatitis, formación de estenosis diafragmáticas intestinales
Trastornos hepato-biliares	Raras	Ictericia, disfunción hepática, daño hepático, en especial con el tratamiento prolongado, hepatitis aguda
	Frecuencia no conocida	Insuficiencia hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción cutánea
	Frecuencia no conocida	Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS, por sus siglas en inglés)
	Poco frecuentes	Urticaria, prurito, púrpura (lo que incluye púrpura alérgica), erupción cutánea
	Muy raras	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 (consulte también el apartado <i>Infecciones e infestaciones</i>).

Acta No. 23 de 2011 SLM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Raras	Rigidez del cuello
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	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
	Raras	Daño del tejido renal (necrosis papilar), en especial en el tratamiento prolongado, aumento de la concentración sérica de ácido úrico en sangre
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Dolor y sensación de quemazón en el lugar de administración
	Frecuencia no conocida	Reacciones en el lugar de inyección, como hinchazón, hematoma o sangrado

Interacciones

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.

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.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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.

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.

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 puede reducir el efecto de los diuréticos y de otros anti-hipertensores, 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 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.

Diuréticos ahorradores de potasio

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

Captopril

Los estudios experimentales indican que el ibuprofeno contrarresta el efecto del captopril de aumentar la excreción de sodio.

Corticosteroides

Aumento del riesgo de ulceración o hemorragia gastrointestinales.

Antiagregantes plaquetarios (p. ej., clopidogrel y ticlopidina) e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

Aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal (ver sección 4.4). No se deben combinar los AINE con ticlopidina, dado el riesgo de un efecto aditivo de la inhibición de la función plaquetaria.

Metotrexato

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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.

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.

Anticoagulantes

Los AINE pueden potenciar el efecto de los anticoagulantes, como la warfarina (ver sección 4.4). En el caso de un tratamiento simultáneo, se recomienda la supervisión del estado de coagulación.

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.

Tacrolimús

Riesgo elevado de nefrotoxicidad.

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.

Probenecid y sulfinpirazona

Los medicamentos que contienen probenecid o sulfinpirazona pueden retrasar la excreción de ibuprofeno.

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.



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.

Mifepristona

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

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.

Aminoglucósidos

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

Extractos de plantas

Ginkgo biloba puede potenciar el riesgo de hemorragia cuando se administra simultáneamente con AINE.

Poblaciones especiales

Embarazo

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar negativa- mente al embarazo o al desarrollo embrionario o fetal. Los datos obtenidos en los estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de aborto espontáneo, malformaciones cardíacas y gastrosquisis tras el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en las etapas tempranas del embarazo. El riesgo absoluto de malformación cardio- vascular aumentó de menos del 1 % a aproximadamente el 1,5 %. Se cree que el riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. En animales, se ha demostrado que la administración de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas tiene como resultado un aumento de la pérdida en la fase pre y postimplantacional y de mortalidad embriofetal. Además, se ha notificado un aumento de las incidencias de distintas malformaciones en animales a los que se les administró un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante la organogénesis.

No debe utilizarse ibuprofeno durante el primer y el segundo trimestre del embarazo, a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con ibuprofeno. Si una mujer que está intentando quedarse embarazada o que se encuentra en el primer y segundo



trimestre del embarazo utiliza ibuprofeno, la dosis debe mantenerse lo más baja posible y la duración del tratamiento debe ser lo más breve posible.

Durante el tercer trimestre del embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas:

- Pueden exponer al feto a:
 - Toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del conducto arterioso e hipertensión pulmonar).
 - Disfunción renal, que puede progresar a fallo renal, acompañado de oligohidramnios.
- Pueden exponer a la madre y al neonato, al final del embarazo, a:
 - Posible prolongación del tiempo de hemorragia, un efecto antiagregante que puede producirse incluso con dosis muy bajas.
 - Inhibición de las contracciones uterinas, que puede producir retraso o prolongación del parto.

Por tanto, ibuprofeno está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo.

Lactancia

Ibuprofeno y sus metabolitos pueden excretarse en la leche materna en concentraciones bajas. Hasta la fecha no se conocen efectos nocivos en los lactantes, por lo que en tratamientos de corta duración con dosis bajas no sería necesario interrumpir la lactancia. No obstante, se recomienda interrumpir la lactancia cuando se empleen dosis superiores a 1200 mg al día o durante períodos más prolongados, dada la posibilidad de que se produzca una inhibición de la síntesis de prostaglandinas en el neonato.

Fertilidad

El uso de ibuprofeno puede afectar a la fertilidad femenina por lo que no se recomienda en mujeres que intentan concebir. En mujeres que tienen dificultades para concebir o que están bajo tratamientos de infertilidad, se debe considerar retirar Ibuprofeno.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Las reacciones adversas se pueden reducir al mínimo mediante la utilización de la dosis eficaz más baja durante el período de tiempo más breve necesario para controlar los síntomas.

El uso se debe limitar a aquellos casos en los que la administración oral no sea adecuada. Los pacientes deben cambiar al tratamiento por vía oral en cuanto sea posible.

Este medicamento está indicado únicamente en el tratamiento agudo a corto plazo y no debe emplearse durante más de 3 días.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Para reducir al mínimo el riesgo de padecer posibles reacciones adversas de tipo renal, se debe mantener una hidratación adecuada del paciente.

Adultos

La dosis recomendada es 600 mg de Ibuprofeno cada 6-8 horas. La dosis diaria recomendada es de 1200 – 1800 mg en dosis múltiples. No se debe exceder, la dosis máxima diaria de 2400 mg en dosis múltiples. Siempre se debe utilizar la menor dosis efectiva en el menor tiempo posible en función de las necesidades del paciente.

La respuesta inicial al tratamiento, la dosis y frecuencia de administración debe ajustarse de acuerdo a las necesidades.

Pacientes de edad avanzada

Al igual que con todos los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), cuando se trate a pacientes de edad avanzada se deben extremar las precauciones, ya que esta población de pacientes suele tener una mayor predisposición a padecer efectos adversos (ver secciones 4.4 y 4.8) y tiene una mayor probabilidad de padecer una disfunción renal, hepática y cardiovascular y de estar tomando otros medicamentos de forma simultánea. En especial, se recomienda administrar la dosis eficaz más baja durante el período de tiempo más breve que sea necesario para controlar los síntomas en esta población de pacientes. Se debe revisar el tratamiento periódicamente, y este se debe suspender si no se observa ningún beneficio o se produce una intolerancia.

Insuficiencia renal

Cuando se emplean AINE en pacientes con insuficiencia renal, se debe extremar la precaución. En el caso de pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, la dosis inicial se debe reducir y se debe mantener lo más baja posible durante el período de tiempo más breve que sea necesario para controlar los síntomas, y se debe supervisar la función renal. Este medicamento está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave.

Población pediátrica

Este medicamento no se debe utilizar en niños y adolescentes. El uso de Ibuprofeno no se ha estudiado en niños ni en adolescentes. Por tanto, no se ha establecido la seguridad y la eficacia en niños y adolescentes.

Forma de administración Vía intravenosa.

Ibuprofeno está sujeto a prescripción médica y únicamente se debe administrar por profesionales sanitarios cualificados y en un ambiente en el que se disponga del equipo médico adecuado.

La solución se debe administrar mediante perfusión intravenosa durante un período de 30 minutos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021004460 emitido mediante Acta 02 de 2021 SEM numeral 3.1.6.1 la SEM. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración con fines de Registro Sanitario
- Inserto versión allegada mediante radicado 20211130033
- Información para prescribir versión allegada mediante radicado 20211130033
- Plan de Gestión de Riesgo versión 5.0 allegada mediante radicado 20201193353

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

3.1.6.2. CUPRIOR 150 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20190066
Radicado : 20201183739 / 20211148474
Fecha : 28/07/2021
Interesado : Valentech Pharma Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta con película contiene 150 mg de Trientina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta con película

Indicaciones

Cuprior está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Wilson en adultos, adolescentes y niños de 5 años o mayores, que no toleran el tratamiento con D-penicilamina.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (Manitol; sílice coloidal anhidra; dibehenato de glicerol, alcohol polivinílico; talco; dióxido de titanio (E171); glicerol monocaprilocaprato (tipo I); óxido de hierro amarillo (E172); laurilsulfato sódico)

Precauciones y Advertencias

Se recomienda precaución cuando se cambie el tratamiento desde otra formulación de trientina, ya que las dosis expresadas en forma de trientina como base pueden no ser equivalentes.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La trientina es un quelante que, según se ha demostrado, reduce los niveles séricos de hierro. En caso de anemia ferropénica pueden necesitarse suplementos de hierro, que deben administrarse a una hora diferente.

No se recomienda la combinación de trientina con zinc. Los datos disponibles sobre el uso concomitante son sólo limitados y no se pueden hacer recomendaciones posológicas específicas.

En pacientes tratados previamente con D-penicilamina se han notificado reaccionesseudolúpicas durante el tratamiento posterior con trientina, si bien no es posible determinar si existe una relación causal con la trientina.

Vigilancia

Los pacientes tratados con Cuprior deberán permanecer en supervisión médica periódica y ser vigilados para hacer un control adecuado de los síntomas y los niveles de cobre con el fin de optimizar la dosis.

El objetivo del tratamiento de mantenimiento es mantener los niveles séricos de cobre libre dentro de límites aceptables. El índice más fiable para vigilar el tratamiento es la determinación del cobre libre en suero, que se calcula a partir de la diferencia entre el cobre total y el cobre unido a la ceruloplasmina (el nivel normal de cobre libre en el suero suele ser de 100 a 150 microgramos/l).

La determinación de la excreción de cobre en la orina se puede realizar durante el tratamiento. La quelación induce un aumento de los niveles urinarios de cobre, por lo que este parámetro no siempre reflejará con precisión la sobrecarga de cobre en el organismo, aunque puede ser una medida útil del cumplimiento del tratamiento.

Al comienzo del tratamiento quelante puede producirse un empeoramiento de los síntomas clínicos, incluido un deterioro neurológico, debido al exceso de cobre sérico libre durante la respuesta inicial al tratamiento. Se necesita una estrecha vigilancia para optimizar la dosis o para adaptar el tratamiento en caso necesario.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa notificada con más frecuencia con trientina son las náuseas. Pueden producirse anemia ferropénica grave y colitis grave durante el tratamiento.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas siguientes se han notificado con el uso de trientina para la enfermedad de Wilson.

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



Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<i>Frecuencia no conocida:</i> anemia ferropénica.
Trastornos gastrointestinales	<i>Frecuentes:</i> náuseas. <i>Frecuencia no conocida:</i> duodenitis, colitis (incluida colitis grave).
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Poco frecuentes:</i> erupción cutánea, prurito, anemia. <i>Frecuencia no conocida:</i> urticaria.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación del INVIMA.

Interacciones

No se han realizado estudios de interacciones.

Se ha observado que la trientina reduce los niveles séricos de hierro, posiblemente al disminuir su absorción, por lo que pueden necesitarse suplementos de hierro. Dado que el hierro y la trientina pueden inhibir mutuamente su absorción, los suplementos de hierro se deben tomar cuando hayan pasado al menos dos horas después de la administración de trientina.

Dado que la trientina se absorbe mal tras su administración oral y que el principal mecanismo de acción requiere su exposición sistémica, es importante tomar las tabletas recubiertas con el estómago vacío como mínimo una hora antes o dos horas después de las comidas y al menos con una hora de diferencia con respecto a otros medicamentos, alimentos o leche. De este modo se logra la máxima absorción de trientina y se reduce la probabilidad de que el medicamento se una a los metales en el tubo digestivo. No obstante, no se han realizado estudios de interacciones con alimentos, por lo que se desconoce la magnitud del efecto de los alimentos en la exposición sistémica a la trientina.

Pese a que no hay pruebas de que los antiácidos con calcio o magnesio alteren la eficacia de la trientina, es recomendable espaciar su administración.

Poblaciones Especiales

El sobretratamiento comporta un riesgo de déficit de cobre. Deben adoptarse medidas para vigilar las manifestaciones del sobretratamiento, en especial, cuando puedan cambiar las necesidades de cobre, por ejemplo, durante la gestación y en los niños; en estos casos se

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



necesita un control adecuado de los niveles de cobre para garantizar un crecimiento y un desarrollo mental correctos.

Los pacientes con insuficiencia renal que reciban trientina deben permanecer bajo supervisión médica periódica para un control adecuado de los síntomas y de los niveles de cobre. También se recomienda una vigilancia estrecha de la función renal en estos pacientes.

Embarazo

Existen datos limitados relativos al uso de trientina en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción, que fue un resultado probable de una deficiencia de cobre inducida por la trientina.

Cuprior sólo debe utilizarse en el embarazo tras sopesar cuidadosamente los beneficios y los riesgos del tratamiento en cada paciente. Los factores que deben tenerse en cuenta son los riesgos asociados a la propia enfermedad, el riesgo de los tratamientos alternativos disponibles y los posibles efectos teratógenos de la trientina.

El cobre es necesario para el crecimiento y el desarrollo mental correctos, por lo que pueden necesitarse ajustes de la dosis para garantizar que el feto no presente un déficit de cobre y es fundamental una vigilancia minuciosa de la paciente.

Se debe realizar un control estricto del embarazo para detectar cualquier posible anomalía fetal y para evaluar los niveles séricos de cobre materno durante toda la gestación. La dosis de trientina se debe ajustar para mantener los niveles séricos de cobre dentro del intervalo normal.

En caso necesario, se deben vigilar los niveles séricos de cobre en los recién nacidos de madres en tratamiento con trientina.

Vía de administración

Vía oral.

Dosificación y grupo etario

La dosis inicial corresponderá habitualmente a la dosis más baja del intervalo y debe adaptarse posteriormente en función de la respuesta clínica del paciente.

En adultos de todas las edades, la dosis diaria recomendada es de 450 a 900 mg inicialmente (3 a 6 tabletas) hasta un máximo de 1200 mg (8 tabletas) en 2 a 4 dosis más pequeñas que se tomarán durante el día.

Poblaciones especiales

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Pacientes de edad avanzada

No se necesitan ajustes de la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

Existe poca información en pacientes con insuficiencia renal. No es necesario un ajuste específico de la dosis en estos pacientes.

Población pediátrica

La dosis inicial en los pacientes pediátricos es menor que en los adultos y depende de la edad y del peso corporal.

Niños de 5 años o mayores

La dosis diaria total habitual está comprendida entre 300 a 450 mg inicialmente (2 a 3 tabletas) hasta un máximo de 900 mg (6 tabletas), que se dividirán en 2 a 4 dosis más pequeñas tomadas durante el día.

Niños menores de 5 años

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la trientina en niños menores de 5 años. La forma farmacéutica en tabletas no es adecuada para administración a niños menores de 5 años.

Las dosis recomendadas de Cuprior se expresan en mg de trientina como base (es decir, no en forma de sal tetraclorhidrato de trientina).

Condición de venta

- Venta con fórmula médica
- Uso Institucional

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021005397 emitido mediante Acta 24 de 2020 SEM numeral 3.1.6.2. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración con fines de Registro Sanitario Inserto Versión 4 Jul 2021 allegado mediante radicado No. 20211148474

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

3.1.6.3 VICKZZZ ® JARABE 50mg / 30mL

Expediente : 20190237

Radicado : 20201185832 / 20211146263

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Fecha : 27/07/2021
Interesado : Procter & Gamble Colombia Ltda (P&G Colombia Ltda)
Composición:
Cada 30 mL de jarabe contiene 50 mg Difenhidramina Clorhidrato.

Forma farmacéutica: Jarabe

Indicaciones:
Auxiliar en el insomnio ocasional. Inductor del sueño.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquier componente de la fórmula.
- Glaucoma
- Problemas respiratorios como enfisema, asma o enfermedad pulmonar crónica
- Dificultad para orinar debido al agrandamiento de la glándula prostática.
- Toma de medicamentos sedantes o tranquilizantes o toma de cualquier otro producto que contenga difenhidramina, incluso los que se usen en la piel.
- No se administre en niños de 12 años.

Precauciones y advertencias:

- No ingerir bebidas alcohólicas mientras toma este producto.
- Este medicamento puede causar visión borrosa y alterar el estado de alerta; por lo que, no lo use mientras conduce o maneja máquinas pesadas.
- Pare, y consulte a su médico, si el insomnio persiste continuamente por más de 14 días. El insomnio puede ser un síntoma de enfermedad médica seria subyacente.
- No lo use durante el embarazo o lactancia.
- Este medicamento contiene Azul n.o 1, que puede producir reacciones alérgicas.
- No se deje al alcance de los niños.

Reacciones adversas:
Puede presentarse sequedad de boca y mucosas, mareo, nerviosismo o visión borrosa.

Interacciones:
No se administre simultáneamente con sedantes o tranquilizantes.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

- Tomar solo una dosis por día (24 horas)
- Adultos y niños de 12 años o más: 30 ml (50 mg) por vía oral 30 minutos antes de acostarse.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

- No usar en niños menores de 12 años.
- No exceda la dosis establecida o la frecuencia de dosificación.

Condición de venta: Venta libre

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021005921 emitido mediante Acta 24 de 2020 SEM numeral 3.1.6.3. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración con fines de Registro Sanitario
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20201185832

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

3.1.6.4 TRELEGY ELLIPTA® BROMURO DE UMECLIDINIO 200MCG / 62.5MCG/ 25 MCG POLVO PARA INHALACIÓN

Expediente : 20198340
Radicado : 20211038397 / 20211169723
Fecha : 24/08/2021
Interesado : GLAXOSMITHKLINE COLOMBIA S.A

Composición:

Cada dosis predispensada contiene: 200 µg de furoato de fluticasona, 62.5 µg de umeclidinio (equivalente a 74.2 µg de bromuro de umeclidinio) y 25 µg de vilanterol (equivalente a 40 µg de trifonato de vilanterol). Esto equivale a una dosis administrada de 184 µg de furoato de fluticasona, 55 µg de umeclidinio, 22 µg de vilanterol.

Forma farmacéutica: Polvo para inhalación

Indicaciones

TRELEGY ELLIPTA 200/62,5/25 mcg está indicado como tratamiento de mantenimiento a largo plazo, una vez al día, del asma en pacientes de 18 años o más que no están adecuadamente controlados a pesar de tener una combinación de una dosis media o alta de ICS y un LABA de mantenimiento. TRELEGY ELLIPTA no está indicado para el alivio del broncoespasmo agudo

Contraindicaciones

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

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





Trelegy Ellipta está contraindicado en pacientes con alergia severa a las proteínas de la leche o que han demostrado hipersensibilidad al furoato de fluticasona, umeclidinio, vilanterol o cualquiera de los excipientes.

Precauciones y Advertencias

Usar con precaución en pacientes con hipertiroidismo, diabetes o epilepsia.

Exacerbaciones

Trelegy Ellipta no debe utilizarse para tratar síntomas agudos de asma para lo cual se requiere un broncodilatador de acción corta.

Incrementar el uso de broncodilatadores de acción corta para aliviar los síntomas indica un deterioro en el control y un médico debe evaluar a los pacientes.

Los pacientes con asma no deben suspender la terapia con Trelegy Ellipta, sin la supervisión de un médico ya que los síntomas pueden recurrir después de la interrupción. Los eventos adversos relacionados con asma y las exacerbaciones pueden ocurrir durante el tratamiento con Trelegy Ellipta. A los pacientes debe pedírseles continuar con el tratamiento, pero consultar a un médico si los síntomas de asma permanecen sin control o empeoran después del inicio con Trelegy Ellipta.

Broncoespasmo paradójico

Al igual que con otra terapia de inhalación, se puede presentar broncoespasmo paradójico con un incremento inmediato de sibilancias después de la administración y puede ser potencialmente letal. El tratamiento con Trelegy Ellipta debe suspenderse de inmediato, se debe evaluar al paciente y se debe instituir una terapia alternativa en caso de ser necesario.

Efectos cardiovasculares

Es posible que se observen efectos cardiovasculares, como arritmias cardíacas ej. fibrilación auricular y taquicardia después de la administración de antagonistas de receptores muscarínicos o agentes simpaticomiméticos, incluyendo umeclidinio o vilanterol, respectivamente. Por lo tanto, Trelegy Ellipta debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular inestable o potencialmente letal.

Pacientes con insuficiencia hepática

Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa que reciben Trelegy Ellipta, debe utilizarse la dosis de 100/62.5/25 microgramos y los pacientes deben monitorearse respecto a las reacciones adversas relacionadas a los corticosteroides sistémicos (véase Dosificación y administración, Farmacocinética).

Efectos sistémicos de los corticosteroides

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Los efectos sistémicos pueden ocurrir con cualquier corticosteroide inhalado, particularmente en altas dosis prescritas por periodos prolongados. Existe mayor probabilidad de que estos efectos se presenten con corticosteroides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen supresión hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA), reducción en la densidad mineral ósea, cataratas, glaucoma y coriorretinopatía serosa central (CSCR). Al igual que con todos los medicamentos que contienen corticosteroides, Trelegy Ellipta debe administrarse con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar o en pacientes con infecciones crónicas o sin tratamiento.

Actividad antimuscarínica

Consistente con su actividad antimuscarínica, Trelegy Ellipta debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o retención urinaria.

Neumonía

No puede excluirse un incremento en la incidencia de neumonía en pacientes con asma que reciben dosis más altas de Trelegy Ellipta. Esto es con base en la experiencia clínica con furoato de fluticasona/vilanterol, en donde hubo una tendencia hacia un incremento en el riesgo de neumonía por furoato de fluticasona/vilanterol de 200/25 microgramos comparado con furoato de fluticasona/vilanterol de 100/25 microgramos y placebo.

Agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada (LABA)

Aumento del riesgo de exacerbaciones severas y de muerte, relacionado con su consumo, como monoterapia en el tratamiento del asma. El uso de un LABA solo, sin el uso de un medicamento para el control del asma a largo plazo, tal como un corticosteroide inhalado, está contraindicado en el tratamiento del asma.

Trelegy Ellipta contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Reacciones adversas

Datos de estudios clínicos

Los datos de un estudio clínico de asma fase III se utilizaron para determinar la frecuencia de las reacciones adversas asociadas con Trelegy Ellipta (ver tabla 1) en pacientes con asma. En el programa de desarrollo clínico de asma, un total de 1,623 sujetos adultos fueron evaluados en reacciones adversas. Se informa la frecuencia más alta, cuando las frecuencias de reacción adversa difirieron entre estudios y poblaciones.

Las reacciones adversas se enlistan por clase de sistema orgánico MedDRA y frecuencia (ver Tabla 1). Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de reacciones adversas:

Muy común: $\geq 1/10$

Común: $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Poco común: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$
 Rara: $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$
 Muy rara: $< 1/10000$

Tabla 1. Reacciones adversas

Clase de sistema orgánico	Reacción(es) adversa(s)	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	Muy común
	Neumonía*	Común
	Infección de vías respiratorias superiores	
	Bronquitis	
	Faringitis	
	Rinitis	
	Sinusitis	
	Influenza	
	Candidiasis de boca y garganta	
Trastorno del sistema nervioso	Infección de las vías urinarias	Común
	Infección viral de las vías respiratorias	
Trastornos cardíacos	Cefalea	Común
	Disgeusia	Poco común
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Taquiarritmia supraventricular	Poco común
	Taquicardia	
	Fibrilación auricular	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Común
	Dolor bucofaringeo	
	Disfonía	
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento	Común
	Boca seca	Poco común
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia	Común
	Dolor de espalda	
	Fracturas	

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

* Neumonía (véase Advertencias y precauciones)

Asma

En pacientes con asma (estudio 205715) tratados hasta por 52 semanas, la incidencia de neumonía fue del 1% (5 de 406 pacientes) para Trelegy Ellipta 100/62.5/25 microgramos y del <1% (4 de 408 pacientes) para Trelegy Ellipta 200 /62.5/25 microgramos. La incidencia de neumonía fue del 2% en los grupos de furoato de fluticasona/vilanterol 100/25 microgramos (7 de 407 pacientes) y furoato de fluticasona/vilanterol 200/25 microgramos (7 de 406 pacientes). La incidencia de eventos de neumonía que requieren hospitalización fue similar en los grupos Trelegy Ellipta y furoato de fluticasona/vilanterol (<1% para todos los grupos). No hubo eventos de neumonía fatal.

Acta No. 23 de 2021 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Datos posteriores a la comercialización

Clase de sistema orgánico	Reacción(es) adversa(s)	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad, que incluyen anafilaxia, angioedema, urticaria y erupción cutánea.	Raro

Interacciones

Las interacciones medicamentosas clínicamente significativas mediadas por furoato de fluticasona, umeclidinio o vilanterol en dosis clínicas se consideran poco probables debido a las bajas concentraciones plasmáticas alcanzadas después de una administración inhalada.

Interacción con beta bloqueadores

Los bloqueadores betaadrenérgicos pueden debilitar o antagonizar el efecto de los agonistas beta2- adrenérgicos como el vilanterol. En caso de que se requieran beta bloqueadores, se deben considerar los betabloqueadores cardio selectivos; no obstante, se debe tener precaución durante el uso simultáneo de beta bloqueadores no selectivos y selectivos.

Interacción con inhibidores de CYP3A4

El furoato de fluticasona y vilanterol, ambos componentes de Trelegy Eliipta, se eliminan rápidamente a través del metabolismo extensivo del primer paso mediado por la enzima CYP3A4.

Se recomienda tener precaución al coadministrarse con fuertes inhibidores de CYP3A4 (ej. ketoconazol, ritonavir) ya que existe el potencial de una exposición sistémica elevada tanto a furoato de fluticasona como a vilanterol, lo que podría conducir a un incremento en el potencial de reacciones adversas (véase Farmacocinética).

Otros antimuscarínicos de larga acción y agonistas beta2-adrenérgicos de larga acción

La coadministración de Trelegy Eliipta con otros antagonistas muscarínicos de larga acción o agonistas beta2 adrenérgicos de larga acción no se ha estudiado y no se recomienda ya que puede potenciar las reacciones adversas (véase Reacciones adversas, Sobredosis).

Poblaciones Especiales

Embarazo y lactancia

Fertilidad

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



No existen datos sobre los efectos de Trelegy Ellipta sobre la fertilidad humana. Los estudios en animales no indican ningún efecto sobre la fertilidad masculina o femenina (véase Datos de seguridad preclínicos).

Embarazo

Existen datos insuficientes derivados del uso de Trelegy Ellipta en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva después de la administración de agonistas beta2 o corticosteroides (véase Datos de seguridad preclínicos).

Trelegy Ellipta debe utilizarse durante el embarazo únicamente si el beneficio esperado para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si el furoato de fluticasona, umeclidinio, vilanterol o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Sin embargo, otros corticosteroides, antagonistas muscarínicos y agonistas beta2 se detectan en la leche materna. No puede excluirse un riesgo para los recién nacidos y niños lactantes.

Se debe tomar una decisión respecto a suspender la lactancia o suspender la terapia con Trelegy Ellipta considerando el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

Vía de administración: Inhalación oral

Dosificación y grupo etario

Posología

Trelegy Ellipta es para inhalación oral únicamente. Trelegy Ellipta debe administrarse una vez diariamente, ya sea en la mañana o por la tarde, pero siempre a la misma hora cada día.

Después de la inhalación, el paciente debe enjuagar su boca con agua sin tragarla.

Poblaciones

ASMA

Los pacientes deberán estar conscientes que Trelegy Ellipta debe utilizarse con regularidad, aun cuando no presenten síntomas.

Si aparecen los síntomas agudos en el período entre las dosis, debe inhalarse un agonista-beta2 de acción corta para el alivio inmediato.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Los pacientes deben ser reevaluados periódicamente por un médico para que la concentración de Trelegy Elipta que reciben permanezca siendo la óptima y solo sea cambiada por recomendación médica.

Adultos

La dosis recomendada de Trelegy Elipta es:

Una inhalación de Trelegy Elipta de 100/62.5/25 microgramos una vez al día o una inhalación de Trelegy Elipta de 200/62.5/25 microgramos una vez al día.

Trelegy Elipta de 200/62.5/25 microgramos debe considerarse para pacientes que requieren una dosis más alta de corticosteroides inhalados en combinación con un antagonista de los receptores muscarínicos de acción larga y un agonista de los beta2 de acción larga.

Si los pacientes son controlados de manera inadecuada con Trelegy Elipta de 100/62.5/25 microgramos, considerar incrementar la dosis a 200/62.5/25 microgramos, lo que puede proporcionar una mejoría adicional en el control del asma.

Niños y adolescentes

La seguridad y eficacia de Trelegy Elipta no se ha establecido en niños o adolescentes menores de 18 años de edad.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ningún ajuste de la posología en los pacientes mayores de 65 años (véase Farmacocinética).

Insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste de la posología para los pacientes con insuficiencia renal (véase Farmacocinética).

Insuficiencia hepática

Debe tenerse precaución al administrar la dosis a pacientes con insuficiencia hepática quienes pueden estar en mayor riesgo de reacciones adversas sistémicas asociadas con corticosteroides. Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa se recomienda la dosis máxima de 100/62.5/25 microgramos (véase Advertencias y precauciones, Farmacocinética).

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021010120 emitido mediante Acta No. 12 de 2021 SEM numeral 3.1.6.3. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Evaluación farmacológica de la Nueva Concentración con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto Versión GDS09/IP110 del 04 de marzo de 2020 allegado mediante radicado No. 20211169723
- Información para Prescribir Versión GDS09/IP110 del 04 de marzo de 2020 allegado mediante radicado No. 20211169723
- Plan de Gestión de Riesgo Versión 3.0 allegado mediante radicado No. 20211038397
- PBRER allegado mediante radicado No. 20211038397

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

3.1.6.5 ESBRIET TABLETAS RECUBIERTAS 267MG

Expediente : 20210999
Radicado : 20211185180
Fecha : 13/09/2021
Interesado : PRODUCTOS ROCHE S.A.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene Pirfenidona 267mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:
Esbriet está indicado para tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) leve a moderada en adultos.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Historia de angioedema con pirfenidona (v. 2.4. Precauciones especiales de uso)
- Uso concomitante de fluvoxamina (v. 2.4.3 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).
- Insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal.
- Insuficiencia renal grave ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min.}$) o enfermedad renal terminal que precise diálisis.

Precauciones y Advertencias

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Función hepática:

Frecuentemente se han notificado casos de lesión hepática inducida por fármacos (LHIF) en forma de elevaciones pasajeras y asintomáticas de las aminotransferasas en pacientes tratados con Esbriet. Estas elevaciones se asociaron con poca frecuencia a aumentos concomitantes de la bilirrubina; en el marco de uso desde la comercialización, se han notificado consecuencias clínicas graves, incluidos casos aislados con desenlace mortal.

Se deben llevar a cabo pruebas de la función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes de comenzar el tratamiento con Esbriet, a intervalos mensuales durante los 6 primeros meses y posteriormente cada 3 meses. Además, se deben realizar sin demora pruebas de la función hepática en los pacientes que refieran síntomas que puedan indicar una lesión hepática, como fatiga, anorexia, molestias en la parte superior derecha del abdomen, orina oscura o ictericia. En caso de una elevación importante de las aminotransferasas hepáticas o de signos y síntomas clínicos de lesión hepática, se debe ajustar la dosis de Esbriet o suspender el tratamiento siguiendo las pautas del apartado 2.2 Posología y forma de administración. En pacientes con elevaciones confirmadas de la concentración de ALT, AST o bilirrubina durante el tratamiento, quizá sea preciso ajustar la dosis.

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (es decir, clase B de Child-Pugh), la exposición a pirfenidona aumentó un 60%. Se recomienda precaución cuando se administre Esbriet a pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática de leve a moderada (es decir, clases A y B de Child-Pugh) debido a la posibilidad de una mayor exposición a pirfenidona. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad, especialmente si están tomando al mismo tiempo un inhibidor conocido de CYP1A2. Esbriet no se ha estudiado en personas con insuficiencia hepática grave, por lo que no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Reacción y exantema por fotosensibilidad

Durante el tratamiento con Esbriet se debe evitar o reducir al mínimo la exposición a la luz solar directa (incluidas las lámparas de luz ultravioleta). Se debe indicar a los pacientes que utilicen a diario un protector solar eficaz, que vistan ropa que los proteja de la exposición solar y que eviten usar medicamentos conocidos por causar fotosensibilidad. Se les debe indicar también que informen al médico si presentan síntomas de reacción o exantema (erupción cutánea) por fotosensibilidad. Las reacciones graves de fotosensibilidad son poco frecuentes. Puede ser preciso ajustar la dosis o suspender temporalmente el tratamiento en casos leves o graves de reacción o exantema por fotosensibilidad.

Angioedema

Se han recibido reportes de angioedema (algunos serios), tales como hinchazón de la cara, labios y/o lengua que puede ser asociados con dificultad para respirar o sibilancias en relación con el uso de Esbriet en el entorno de post- comercialización. Por lo tanto, en los pacientes que desarrollan signos o síntomas de angioedema tras la administración de Esbriet se debe interrumpir el tratamiento de inmediato. Pacientes con angioedema debe

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



manejarse de acuerdo con el estándar de atención. Esbriet no debe utilizarse en pacientes con antecedentes de angioedema con pirfenidona.

Mareos

Se ha descrito mareos en pacientes tratados con Esbriet. Por consiguiente, los pacientes deben saber cómo reaccionan a este medicamento antes de realizar actividades que les exijan atención o coordinación. En los estudios clínicos, la mayoría de los pacientes que experimentaron mareos tuvieron un único episodio, y la mayoría de esos episodios se resolvieron, con una mediana de duración de 22 días. Si los mareos no mejoran o se hacen más intensos, es posible que haya que ajustar la dosis o incluso interrumpir el tratamiento con Esbriet.

Cansancio

Se ha descrito cansancio en pacientes tratados con Esbriet. Por consiguiente, los pacientes deben saber cómo reaccionan a este medicamento antes de realizar actividades que les exijan atención o coordinación.

Pérdida de peso

Se ha descrito pérdida de peso en pacientes tratados con Esbriet. El médico debe vigilar el peso del paciente y, cuando lo considere oportuno, recomendarle que aumenten la ingesta calórica si considera que la pérdida de peso tiene relevancia clínica.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Esbriet puede causar mareos y cansancio, lo cual puede influir en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Reacciones adversas

Ensayos clínicos

La seguridad de Esbriet se ha evaluado en 623 pacientes con fibrosis pulmonar idiopática de tres estudios clínicos de fase III (PIPF-004, PIPF-006 y PIPF-016). Las reacciones adversas notificadas consistieron en trastornos gastrointestinales (como náuseas, diarrea y dispepsia), disminución del apetito, erupción, cefalea, mareo, tos y fatiga, y en su mayoría se observaron en las 24 primeras semanas de tratamiento. Véanse en la tabla 1 todas las reacciones adversas por categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado (SOC), junto con su incidencia y categoría de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas en pacientes tratados con Esbriet en ensayos clínicos



Reacción adversa (MedDRA)	Esbriet (n = 623)	
Duración del estudio	52-72 semanas	
Clase de órganos y sistemas	Todos los grados (%)	Categoría de frecuencia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Disminución del peso	10,1%	Muy frecuente
Disminución del apetito	20,7%	Muy frecuente
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	10,4%	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	22,0%	Muy frecuente
Mareos	18,0%	Muy frecuente
Disgeusia	5,8%	Frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Dispepsia	18,5%	Muy frecuente
Náuseas	36,1%	Muy frecuente
Diarrea	25,8%	Muy frecuente
Dolor abdominal	6,3%	Frecuente
Vómitos	13,3%	Muy frecuente
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	11,1%	Muy frecuente
Trastornos hepatobiliares		
ALT elevada	3,2%	Frecuente
AST elevada	2,7%	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Reacción de fotosensibilidad	9,3%	Frecuente
Exantema	30,3%	Muy frecuente
Prurito	7,9%	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Artralgias	10,0%	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga	26,0%	Muy frecuente
Astenia	6,4%	Frecuente

Poscomercialización

Además de las reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos, durante el uso de la pirfenidona desde su aprobación se han identificado las reacciones adversas que se indican a continuación. Como estas reacciones notificadas proceden de la notificación voluntaria de una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible calcular su frecuencia con exactitud.

Tabla 2: Reacciones adversas identificadas a partir de la experiencia poscomercialización



Categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado	Incidencia (%)	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Agranulocitosis	No procede	Poco frecuente ²
Trastornos del sistema inmunitario Angioedema	No procede	Poco frecuente ²
Trastornos hepatobiliares Elevación de la bilirrubina asociada a un aumento de la ALT y la AST Lesión hepática inducida por fármacos de trascendencia clínica, incluidos casos aislados con desenlace mortal	0,8% ¹ 0,4% ¹	Poco frecuente Poco frecuente

1 Incidencia máxima observada durante los ensayos clínicos fundamentales.

2 La categoría de frecuencia de las reacciones adversas observadas únicamente en el contexto de la experiencia poscomercialización se define como el límite superior del intervalo de confianza del 95% calculado basándose en el número total de pacientes expuestos a Esbriet en los ensayos fundamentales.

Interacciones

La pirfenidona es metabolizada principalmente por el CYP1A2 (aprox. 48%), y en menor grado (<13%) por otras formas del citocromo P450, como CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1.

Fluvoxamina e inhibidores del CYP1A2

En un estudio de fase I, la administración conjunta de Esbriet y fluvoxamina (un inhibidor potente del CYP1A2 que también tiene efectos inhibidores de otras isoformas del citocromo P450 [CYP2C9, 2C19 y 2D6]) hizo que la exposición a la pirfenidona aumentara 4 veces en sujetos no fumadores.

Esbriet está contraindicado en pacientes bajo tratamiento concomitante con fluvoxamina (v. 2.3 Contraindicaciones). Se suspenderá la administración de fluvoxamina antes de iniciar el tratamiento con Esbriet y durante el mismo, ya que reduce el aclaramiento de la pirfenidona.

Extrapolaciones in vitro e in vivo indican que los inhibidores potentes y selectivos del CYP1A2 pueden aumentar la exposición a la pirfenidona aproximadamente de 2 a 4 veces. Si no se puede evitar el uso concomitante de Esbriet y de un inhibidor potente y selectivo



del CYP1A2, la dosis de Esbriet debe reducirse a 801 mg al día (267 mg tres veces al día). Se vigilará estrechamente a los pacientes para detectar la aparición de reacciones adversas asociadas al tratamiento con Esbriet. Se suspenderá el tratamiento con Esbriet si fuera preciso.

La coadministración de Esbriet y 750 mg de ciprofloxacino (un inhibidor moderado y selectivo del CYP1A2) aumentó la exposición a la pirfenidona en un 81%. Si no se puede evitar la administración de ciprofloxacino en dosis de 750 mg 2 veces al día, se reducirá la dosis de Esbriet a 1.602 mg al día (534 mg, 3 veces al día). Esbriet debe usarse con precaución cuando se administre ciprofloxacino en una dosis de 250 mg o 500 mg 1 o 2 veces al día. Se usará Esbriet con cautela en pacientes que reciban otros inhibidores moderados del CYP1A2.

Durante el tratamiento con Esbriet, se evitará administrar fármacos o combinaciones de fármacos que sean inhibidores moderados o potentes del CYP1A2 y además de una o más de las isoformas del citocromo P450 que intervienen en el metabolismo de la pirfenidona (es decir, CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1).

Tabaco e inductores del CYP1A2

Un estudio de interacciones de fase I evaluó el efecto del tabaco (inductor del CYP1A2) en la farmacocinética de Esbriet. La exposición a la pirfenidona fue un 50% menor en los fumadores que en los no fumadores. El consumo de tabaco puede inducir la producción de enzimas hepáticas y, en consecuencia, aumentar el aclaramiento de Esbriet y reducir la exposición al mismo. Durante el tratamiento con Esbriet se evitará usar concomitantemente inductores potentes del CYP1A2, como el tabaco, puesto que se ha observado una relación entre el consumo de tabaco y la posible inducción del CYP1A2. Se debe recomendar a los pacientes que dejen de tomar inhibidores potentes del CYP1A2, que dejen de fumar antes de comenzar el tratamiento con pirfenidona y no fumen durante el mismo.

En el caso de los inductores moderados del CYP1A2 (por ejemplo: omeprazol), el uso concomitante puede dar lugar, en teoría, a una disminución de las concentraciones plasmáticas de pirfenidona.

La coadministración de medicamentos que sean inductores potentes tanto del CYP1A2 como de las otras isoformas del citocromo P450 que intervienen en el metabolismo de la pirfenidona (por ejemplo: rifampicina) puede dar lugar a una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de la pirfenidona. Siempre que sea posible se evitará administrar estos medicamentos.

Poblaciones Especiales

Embarazo

Efectos teratogénicos

No existen datos sobre el uso de Esbriet en mujeres embarazadas.

En animales, la pirfenidona y sus metabolitos atraviesan la barrera placentaria y pueden acumularse en el líquido amniótico.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En la rata, se observó una prolongación de la gestación y una disminución de la viabilidad fetal al administrar dosis altas (≥ 1.000 mg/kg al día). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Esbriet durante el embarazo.

Fecundidad

En estudios preclínicos no se han observado efectos adversos en la fecundidad/fertilidad.

Lactancia

Se desconoce si la pirfenidona o sus metabolitos se excretan en la leche materna en el ser humano. Los datos farmacocinéticos disponibles en animales han revelado la excreción y la posible acumulación de la pirfenidona o sus metabolitos en la leche. No se puede descartar que exista un riesgo para los niños alimentados con lactancia natural. A la hora de decidir si se debe suspender la lactancia materna o el tratamiento con Esbriet, se tendrá en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio de Esbriet para la madre.

Uso en pediatría

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Esbriet en pacientes pediátricos.

Uso en geriatría

No es preciso ajustar la dosis en función de la edad.

Insuficiencia renal

V. 2.2.1 Pautas posológicas especiales y 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales.

Insuficiencia hepática

V. 2.2.1 Pautas posológicas especiales y 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

Método de administración

Esbriet debe ingerirse entero con agua y tomarse con alimentos para reducir la posibilidad de náuseas y mareos. El tratamiento con Esbriet debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la FPI.

Posología

Adultos: La dosis diaria recomendada de Esbriet en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática es de 801 mg 3 veces al día con alimentos (dosis total de 2403 mg/día).

Una vez iniciado el tratamiento, la dosis debe aumentarse gradualmente, durante un periodo de 14 días, hasta alcanzar la dosis diaria recomendada de 2403 mg/d de la siguiente forma:

- Días 1-7: una dosis de 267 mg administrada 3 veces al día (801 mg/d);

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Días 8-14: una dosis de 534 mg administrada 3 veces al día (1602 mg/d);
- Día 15 en adelante: una dosis de 801 mg administrada 3 veces al día (2403 mg/d).

En ningún caso se recomiendan dosis superiores a 2.403 mg/día.

Los pacientes que dejen de tomar el tratamiento con Esbriet durante 14 días consecutivos o más tiempo deben reiniciar el tratamiento con una pauta de aumento gradual de la dosis durante las 2 primeras semanas hasta alcanzar la dosis diaria recomendada.

Si el tratamiento se interrumpe durante menos de 14 días consecutivos, podrá reanudarse con la dosis diaria recomendada previa sin necesidad de un aumento gradual.

Ajustes de la dosis y otras consideraciones

Eventos gastrointestinales: Si el paciente presenta intolerancia al tratamiento debido a efectos secundarios gastrointestinales, se le debe recordar que tome el medicamento con alimentos. Si los síntomas persisten, se puede reducir la dosis de Esbriet a (267-534 mg) 2-3 veces al día con alimentos y aumentarla gradualmente hasta alcanzar la dosis diaria recomendada según la vaya tolerando el paciente. Si los síntomas persisten, se puede indicar al paciente que interrumpa el tratamiento durante 1 a 2 semanas para dejar que remitan los síntomas.

Reacción o exantema por fotosensibilidad: Si el paciente presenta una reacción o un exantema por fotosensibilidad de leve a moderado, se le debe recordar la recomendación de utilizar diariamente un protector solar y evitar la exposición al sol. Se puede reducir la dosis de Esbriet a 801 mg al día (267 mg 3 veces al día). Si el exantema persiste al cabo de 7 días, se debe suspender el tratamiento con Esbriet durante 15 días y volver a aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis diaria recomendada de la misma forma que se hizo en el periodo inicial de incremento de la dosis.

Si el paciente presenta una reacción o un exantema por fotosensibilidad de carácter grave, se le debe indicar que suspenda la medicación y consulte al médico. Cuando haya remitido el exantema, se puede reanudar el tratamiento con Esbriet y aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis diaria recomendada, conforme al criterio del médico.

Función hepática: Si el paciente presenta elevaciones de las aminotransferasas entre >3 y <5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) sin elevación de la bilirrubina después de iniciar el tratamiento con Esbriet, se deben descartar otras causas y vigilar de cerca al paciente. Se debe considerar la retirada definitiva de otros medicamentos asociados a toxicidad hepática. Si está indicado desde el punto de vista clínico, se reducirá la dosis de Esbriet o se interrumpirá el tratamiento. Cuando los resultados de las pruebas de la función hepática vuelvan a estar dentro de los límites normales, se podrá aumentar de nuevo la dosis de Esbriet, de manera gradual, hasta alcanzar la dosis diaria recomendada, si es que el paciente la tolera.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Si el paciente presenta una elevación de las aminotransferasas de >3 a <5 veces por encima del LSN acompañada de hiperbilirrubinemia o signos o síntomas clínicos indicativos de una lesión hepática, se suspenderá definitivamente el tratamiento con Esbriet.

Si el paciente presenta una elevación de las aminotransferasas ≥ 5 veces por encima del LSN, se suspenderá definitivamente el tratamiento con Esbriet.

Pautas posológicas especiales

Ancianos: No es preciso ajustar la dosis en pacientes de 65 años y mayores.

Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. Esbriet debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl 30-50 ml/min). No se recomienda el tratamiento con Esbriet en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal que precise diálisis.

Insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (es decir, de la clase A o B según la clasificación de Child-Pugh). No obstante, dado que la concentración plasmática de pirfenidona puede aumentar en algunos pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, Esbriet se debe utilizar con cautela en esta población. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad, especialmente si están tomando al mismo tiempo algún inhibidor conocido de CYP1A2. Esbriet no se ha estudiado, y no se recomienda su uso, en pacientes con insuficiencia hepática grave o hepatopatía terminal. Se recomienda controlar la función hepática durante el tratamiento; es posible que sea preciso ajustar la dosis si se producen elevaciones de los valores analíticos.

Población pediátrica: Esbriet no debe usarse en la población pediátrica para la indicación de FPI.

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 nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto CDS Versión 10.0 de octubre de 2020
- Información para Prescribir CDS Versión 10.0 de octubre de 2020

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

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



3.1.6.6. SUNITINIB 50 MG CAPSULAS

Expediente : 20193310
Radicado : 20201223381
Fecha : 27/11/2020
Interesado : HB Human Bioscience S.A.S

Composición:

Cada cápsula dura contiene 12,5 mg de Sunitinib
Cada cápsula dura contiene 25 mg de Sunitinib
Cada cápsula dura contiene 37,5 mg de Sunitinib
Cada cápsula dura contiene 50 mg de Sunitinib

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Tratamiento de tumores malignos del estroma gastrointestinal (GIST) irresecable y/o metastásico en adultos, después del fracaso del tratamiento con imatinib debido a resistencia o intolerancia.

Tratamiento del carcinoma de células renales avanzado/metastásico (mRCC) en adultos.

Tratamiento de tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET) irresecables o metastásicos, bien diferenciados, con progresión de la enfermedad en adultos.

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

La administración concomitante de inductores potentes del CYP3A4 debe evitarse ya que puede reducir la concentración plasmática de sunitinib.

La administración concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 debe evitarse ya que puede aumentar la concentración plasmática de sunitinib.

Trastornos de la piel y del tejido

Se debe advertir a los pacientes que la despigmentación del pelo o la piel puede ocurrir durante el tratamiento con sunitinib. Otros efectos dermatológicos posibles pueden incluir

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



sequedad, engrosamiento o agrietamiento de la piel, ampollas o erupción en las palmas de las manos y las plantas de los pies.

Las reacciones mencionadas anteriormente no fueron acumulativas, fueron normalmente reversibles, y en general, no motivaron la suspensión del tratamiento. Se han notificado casos de pioderma gangrenoso, generalmente reversible tras la interrupción de sunitinib. Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves, incluidos casos de eritema multiforme (EM), casos que podían ser de síndrome de Stevens- Johnson (SSJ) y de necrólisis epidérmica tóxica (NET), algunos con desenlace mortal. Si se confirma la presencia de signos o síntomas de SSJ, NET o EM (por ejemplo, erupción cutánea progresiva, a menudo acompañada de ampollas o de lesiones en las mucosas), debe discontinuarse el tratamiento con sunitinib. Si se confirma el diagnóstico de SSJ o de NET, no debe reiniciarse el tratamiento. En algunos casos de sospecha de EM, los pacientes toleraron la reintroducción del tratamiento con sunitinib a una dosis inferior una vez resuelta la reacción; algunos de esos pacientes recibieron, además, tratamiento concomitante con corticoesteroides o antihistamínicos.

Hemorragia y hemorragia tumoral

En los ensayos clínicos con sunitinib y durante la vigilancia poscomercialización, se han notificado acontecimientos hemorrágicos, algunos de ellos mortales, como hemorragia gastrointestinal, respiratoria, del tracto urinario y cerebral.

La valoración rutinaria de los acontecimientos hemorrágicos debe incluir recuentos sanguíneos completos y examen físico.

La epistaxis fue la reacción adversa hemorrágica más frecuente, habiendo sido notificada en aproximadamente la mitad de los pacientes con tumores sólidos que experimentaron acontecimientos hemorrágicos. Algunos de estos acontecimientos de epistaxis fueron graves, si bien muy raramente mortales.

Se han notificado acontecimientos de hemorragia tumoral, en ocasiones asociados con necrosis tumoral; algunos de estos acontecimientos hemorrágicos fueron mortales.

La hemorragia tumoral puede ocurrir de forma repentina, y en el caso de los tumores pulmonares, pueden presentarse como hemoptisis grave y amenazante para la vida o como hemorragia pulmonar.

Se han observado casos de hemorragia pulmonar, algunos con desenlace mortal, en ensayos clínicos y se han notificado en la experiencia pos comercialización en pacientes tratados con sunitinib para CCRM, GIST y cáncer de pulmón. Sunitinib no está aprobado para el uso en pacientes con cáncer de pulmón.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Los pacientes que reciben tratamiento concomitante con anticoagulantes (por ejemplo, warfarina, acenocumarol) pueden ser monitorizados periódicamente mediante recuento sanguíneo completo (plaquetas), factores de coagulación (PT/INR) y examen físico.

Trastornos gastrointestinales

Las reacciones adversas gastrointestinales que se notificaron más frecuentemente fueron diarrea, náuseas/vómitos, dolor abdominal, dispepsia y estomatitis/dolor bucal; también se han notificado casos de esofagitis.

El tratamiento de soporte de las reacciones adversas gastrointestinales que requieren tratamiento puede incluir medicación con propiedades antieméticas, antidiarreicas o antiácidas.

Se notificaron complicaciones gastrointestinales graves, algunas veces mortales, incluyendo perforación intestinal, en paciente con tumores intra-abdominales tratados con sunitinib.

Hipertensión

Se ha notificado hipertensión relacionada con sunitinib, incluyendo hipertensión grave (> 200 mm Hg sistólica o 110 mm Hg diastólica). Se debe someter a los pacientes a un seguimiento y control adecuado de la tensión arterial. Se recomienda la suspensión temporal del tratamiento en pacientes que presenten hipertensión grave no controlada mediante intervención médica. Se puede reanudar el tratamiento una vez que la hipertensión esté adecuadamente controlada.

Trastornos hematológicos

Se notificaron recuentos absolutos disminuidos de neutrófilos y recuentos disminuidos de plaquetas en asociación con sunitinib. Los acontecimientos mencionados no fueron acumulativos, fueron normalmente reversibles y en general, no motivaron la suspensión del tratamiento. Ninguno de estos acontecimientos de los estudios Fase 3 fue mortal, aunque durante la vigilancia poscomercialización se han notificado raramente acontecimientos hematológicos mortales, incluyendo hemorragia asociada a trombocitopenia e infecciones neutropénicas.

Se ha observado la aparición de anemia tanto de forma temprana como tardía durante el tratamiento con sunitinib.

Se deben realizar recuentos sanguíneos completos al principio de cada ciclo de tratamiento en los pacientes que reciben tratamiento con sunitinib.

Trastornos cardíacos

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Se han notificado acontecimientos cardiovasculares, incluyendo fallo cardiaco, cardiomiopatía, fracción de eyección del ventrículo izquierdo por debajo del límite inferior de la normalidad, miocarditis, isquemia miocárdica e infarto de miocardio, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con sunitinib. Estos datos sugieren que sunitinib incrementa el riesgo de cardiomiopatía. En los pacientes tratados no se han identificado factores de riesgo adicionales específicos para cardiomiopatías inducidas por sunitinib aparte del efecto específico del medicamento. Se debe usar sunitinib con precaución en los pacientes con riesgo o antecedentes de estos eventos.

Fueron excluidos de todos los ensayos clínicos con sunitinib los pacientes que presentaron acontecimientos cardiacos dentro de los 12 meses previos a la administración de sunitinib, tales como infarto de miocardio (incluyendo angina grave/inestable), bypass arterial coronario/periférico, insuficiencia cardiaca congestiva sintomática (ICC), accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio, o embolismo pulmonar. Se desconoce si los pacientes con estas patologías concomitantes pueden encontrarse en un riesgo más alto de desarrollar disfunción del ventrículo izquierdo relacionada con sunitinib.

Se aconseja a los médicos que valoren este riesgo frente a los beneficios potenciales del medicamento.

Los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados en relación con los signos clínicos y síntomas de ICC mientras reciben sunitinib, especialmente los pacientes con factores de riesgo cardiacos y/o antecedentes de arteriopatía coronaria. Deben considerarse evaluaciones basales y periódicas de la FEVI mientras el paciente esté recibiendo sunitinib. En pacientes sin factores de riesgo cardiacos, debe considerarse una evaluación basal de la fracción de eyección.

En presencia de manifestaciones clínicas de ICC, se recomienda la suspensión de sunitinib. La administración de sunitinib debe interrumpirse y/o reducirse la dosis en pacientes sin evidencia clínica de ICC pero con una fracción de eyección $<50\%$ y $>20\%$ por debajo del nivel basal.

Prolongación del intervalo QT

Se ha observado prolongación del intervalo QT y Torsade de pointes en pacientes expuestos a sunitinib.

La prolongación del intervalo QT puede provocar un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo Torsade de pointes.

Sunitinib debe utilizarse con precaución en pacientes con historial conocido de prolongación del intervalo QT, en pacientes que están en tratamiento con antiarrítmicos, o con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT, o en pacientes con enfermedad cardiaca relevante preexistente, bradicardia o alteraciones electrolíticas. La administración

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



concomitante de sunitinib con inhibidores potentes del CYP3A4 debe estar limitada por el posible incremento de las concentraciones plasmáticas de sunitinib.

Acontecimientos tromboembólicos venosos

Se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos relacionados con el tratamiento en pacientes que recibieron sunitinib, incluyendo trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. En la vigilancia poscomercialización se han observado casos de embolismo pulmonar con desenlace mortal.

Acontecimientos tromboembólicos arteriales

Se han notificado casos de acontecimientos tromboembólicos arteriales (ATA), en ocasiones mortales, en pacientes tratados con sunitinib. Los acontecimientos más frecuentes fueron accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio e infarto cerebral. Los factores de riesgo asociados con los ATA, aparte de la enfermedad maligna subyacente y la edad ≥ 65 años, incluían hipertensión, diabetes mellitus y enfermedad trombo embólica previa.

Aneurismas y disecciones arteriales

El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o de disecciones arteriales. Antes de iniciar la administración de sunitinib, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como la hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Microangiopatía trombótica (MAT)

El diagnóstico de MAT, incluyendo púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) y síndrome hemolítico urémico (SHU), en ocasiones con insuficiencia renal o desenlace mortal, se debe considerar en el caso de anemia hemolítica, trombocitopenia, fatiga, manifestaciones neurológicas variables, alteración renal y fiebre. El tratamiento con sunitinib se debe interrumpir en los pacientes que desarrollen MAT y se debe iniciar inmediatamente el tratamiento adecuado. Se ha observado que los efectos de MAT son reversibles tras la interrupción del tratamiento.

Alteraciones tiroideas

Se recomienda realizar la analítica basal de la función tiroidea en todos los pacientes. Aquellos pacientes con hipotiroidismo o hipertiroidismo pre-existente se deben tratar conforme a la práctica médica habitual antes de iniciar el tratamiento con sunitinib. Durante el tratamiento con sunitinib, se debe realizar una monitorización rutinaria de la función tiroidea cada 3 meses. Además, durante el tratamiento, los pacientes deben ser monitorizados estrechamente para detectar signos y síntomas de alteraciones tiroideas, y

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



los pacientes que desarrollen cualquier signo y/o síntoma que sugiera alteración tiroidea se deben someter a análisis de la función tiroidea, tal y como esté clínicamente indicado. Los pacientes que desarrollen una alteración tiroidea deben ser tratados conforme a la práctica médica habitual.

Se ha observado que el hipotiroidismo se produce tanto de forma temprana como tardía durante el tratamiento con sunitinib.

Pancreatitis

Se observaron aumentos en la actividad de la lipasa y la amilasa séricas en pacientes con varios tumores sólidos que recibieron sunitinib. Los aumentos en la actividad de la lipasa fueron transitorios y en general no se acompañaron de signos ni síntomas de pancreatitis en los sujetos con varios tumores sólidos.

Se han notificado casos de acontecimientos pancreáticos graves, algunos de ellos con desenlace mortal. Si se presentan síntomas de pancreatitis, los pacientes deben suspender el tratamiento con sunitinib y se les debe proporcionar soporte médico adecuado.

Hepatotoxicidad

Se ha observado hepatotoxicidad en pacientes tratados con sunitinib. Se observaron casos de insuficiencia hepática, algunos de ellos con resultado mortal, en <1% de los pacientes con tumores sólidos tratados con sunitinib. Se deben monitorizar las pruebas de función hepática (niveles de alanina transaminasa [ALT], aspartato transaminasa [AST], bilirrubina) antes del inicio del tratamiento, durante cada ciclo de tratamiento y cuando esté clínicamente indicado. Si aparecen signos o síntomas de insuficiencia hepática, se interrumpirá el tratamiento con sunitinib y se instaurarán las medidas de soporte adecuadas.

Función renal

Se han notificado casos de alteración renal, insuficiencia renal y/o insuficiencia renal aguda, en algunos casos con desenlace mortal.

Los factores de riesgo asociados a la alteración/insuficiencia renal en pacientes que reciben sunitinib incluyeron, además del CCR subyacente, edad avanzada, diabetes mellitus, insuficiencia renal subyacente, fallo cardíaco, hipertensión, sepsis, deshidratación/hipovolemia y rabdomiolisis.

En pacientes con proteinuria de moderada a severa, no se ha evaluado de manera sistemática la seguridad del tratamiento continuado con sunitinib.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Se han notificado casos de proteinuria y casos raros de síndrome nefrótico. Se recomienda realizar análisis de orina al inicio del tratamiento, realizando un seguimiento a los pacientes con el fin de detectar el desarrollo o empeoramiento de proteinuria.

En pacientes con síndrome nefrótico, se debe discontinuar el tratamiento con sunitinib.

Fístula

En caso de que se forme una fístula, se deberá interrumpir el tratamiento con sunitinib. Se dispone de información limitada del uso continuado de sunitinib en pacientes con fístula.

Alteración de la cicatrización de heridas

Durante el tratamiento con sunitinib se han notificado casos de alteración en la cicatrización de heridas.

No se han realizado ensayos clínicos formales del efecto de sunitinib sobre la cicatrización de heridas.

Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con sunitinib como medida de precaución en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores. La experiencia clínica relativa al tiempo para el reinicio del tratamiento tras un procedimiento quirúrgico mayor es limitada. Por lo tanto, la decisión para reanudar el tratamiento con sunitinib después de un procedimiento quirúrgico mayor debe basarse en una evaluación clínica de la recuperación tras la cirugía.

Osteonecrosis del maxilar (ONM)

Se han notificado casos de ONM en pacientes tratados con Sunitinib. La mayoría de los casos fueron notificados en pacientes que habían recibido un tratamiento anterior o concomitante con bifosfonatos por vía intravenosa, para los cuales la ONM es un riesgo identificado. Por tanto, se debe tener precaución cuando se utilicen Sunitinib y bifosfonatos por vía intravenosa tanto de forma simultánea como secuencial.

Los procedimientos dentales invasivos también se han identificado como un factor de riesgo. Antes del tratamiento con Sunitinib, se debe considerar realizar un examen dental y los adecuados cuidados dentales preventivos. En pacientes que hayan recibido previamente o estén recibiendo bifosfonatos por vía intravenosa, se deben evitar, si es posible, los procedimientos dentales invasivos.

Hipersensibilidad/angioedema

Si aparece angioedema debido a hipersensibilidad, se deberá interrumpir el tratamiento con sunitinib y se instaurarán las medidas de soporte estándar.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Convulsiones

En los estudios clínicos con sunitinib y en la vigilancia poscomercialización se han notificado convulsiones. Los pacientes con convulsiones y signos/síntomas relacionados con el síndrome de leuco encefalopatía posterior reversible (SLPR), tales como hipertensión, dolor de cabeza, disminución de la alerta, función mental alterada, y pérdida visual, incluyendo ceguera cortical, deben ser controlados mediante atención médica, que incluya el control de la hipertensión. Se recomienda la suspensión temporal de sunitinib; tras la resolución, el tratamiento puede ser reiniciado a criterio del facultativo.

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Se han observado casos de SLT, en ocasiones mortales, a una frecuencia rara en ensayos clínicos y se han notificado durante la vigilancia poscomercialización en pacientes tratados con sunitinib. Los factores de riesgo del SLT incluyen una mayor masa tumoral, insuficiencia renal crónica preexistente, oliguria, deshidratación, hipotensión y orina acidificada. Estos pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente y tratados como esté clínicamente indicado, y se ha de considerar hidratación profiláctica.

Infecciones

Se han notificado infecciones graves, con o sin neutropenia, incluyendo algunas con desenlace mortal.

Se han notificado casos poco frecuentes de fascitis necrotizante, incluyendo del perineo, en ocasiones mortal. Debe interrumpirse el tratamiento con sunitinib a los pacientes que presenten fascitis necrotizante, y comenzarse de inmediato la administración de un tratamiento adecuado.

Hipoglucemia

Se han notificado disminuciones de la glucosa en sangre, en ocasiones clínicamente sintomáticas y que requirieron hospitalización por la pérdida de consciencia, durante el tratamiento con sunitinib. En caso de hipoglucemia sintomática, sunitinib se debe interrumpir temporalmente.

Se deben comprobar con regularidad los niveles de glucosa en sangre de los pacientes diabéticos, con el fin de valorar si es necesario ajustar la dosis del medicamento antidiabético para reducir al mínimo el riesgo de hipoglucemia.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas más graves asociadas a sunitinib, algunas de ellas con desenlace mortal, son insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, embolismo pulmonar, perforación gastrointestinal y hemorragias (por ejemplo, hemorragia del tracto respiratorio, gastrointestinal, tumoral, del tracto urinario y cerebral). Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado (experimentadas por los pacientes en los ensayos para registro de CCR, GIST y pNET) incluyeron: disminución del apetito, alteración del gusto, hipertensión, fatiga, alteraciones gastrointestinales (por ejemplo, diarrea, náuseas, estomatitis, dispepsia y vómitos), decoloración de la piel y síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar. Estos síntomas pueden disminuir a medida que el tratamiento continúa.

Durante el tratamiento se puede desarrollar hipotiroidismo. Entre las reacciones adversas más frecuentes se encuentran las alteraciones hematológicas (por ejemplo, neutropenia, trombocitopenia y anemia).

Otros acontecimientos mortales distintos a los anteriormente indicados que se consideraron como posiblemente relacionados con sunitinib incluyeron fallo multiorgánico, coagulación intravascular diseminada, hemorragia peritoneal, insuficiencia adrenal, neumotórax, shock y muerte súbita.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se notificaron en pacientes con GIST, CCRM y pNET en una base de datos agrupada de 7.115 pacientes, se listan a continuación, según la clasificación por órganos y sistemas, frecuencia y gravedad (NCI-CTCAE). También se incluyen las reacciones adversas poscomercialización identificadas en los estudios clínicos. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Las frecuencias se definen como:

Muy frecuentes ($=1/10$)

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

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

Raras ($=1/10.000$ a $<1/1.000$)

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Infecciones víricas ^a Infecciones respiratorias ^{b,*} Abscesos ^{c,*} Infecciones por hongos ^d Infección del tracto urinario Infecciones Cutáneas ^e Sepsis ^{f,*}	Fascitis necrotizante [*] Infecciones Bacterianas ^g		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia Trombocitopenia Anemia Leucopenia	Linfopenia	Pancitopenia	Microangiopatía trombótica ^{h,*}	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	Angioedema	
Trastorno endocrinos	Hipotiroidismo		Hipertiroidismo	Tiroiditis	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito ⁱ	Deshidratación Hipoglucemia		Síndrome de lisis tumoral ^j	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Depresión			
Trastornos del sistema nervioso	Mareo Cefalea Alteración del gusto ⁱ	Neuropatía periférica Parestesia Hipoestesia	Hemorragia cerebral ^k Accidente cerebro vascular ^l	Síndrome de leuco encefalopatía posterior reversible ^m	

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



		Hiperestesia	Accidente isquémico transitorio		
Trastornos oculares		Edema periorbital Edema del párpado Aumento del lagrimeo			
Trastornos cardíacos		Isquemia de miocardio ^{*,†} Disminución de la fracción de eyección [†]	Insuficiencia cardíaca congestiva Infarto de miocardio ^{†,‡} Insuficiencia cardíaca* Cardiomiopatía* Derrame pericárdico Intervalo QT del electrocardiograma prolongado	Insuficiencia ventricular izquierda* Torsade de pointes	
Trastornos vasculares	Hipertensión	Trombosis venosa profunda Sofocos Rubefacción	Hemorragia tumoral*		Aneurismas y disecciones arteriales*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea Epistaxis Tos	Embolismo pulmonar* Derrame pleural* Hemoptisis Disnea de esfuerzo Dolor orofaríngeo [†] Congestión nasal Sequedad nasal	Hemorragia pulmonar* Insuficiencia Respiratoria*		
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis [‡] Dolor abdominal [‡] Vómitos Diarrea	Enfermedad de reflujo gastroesofágico Disfagia Hemorragia Gastrointestinal*	Perforación gastrointestinal Pancreatitis Fístula anal Colitis [†]		

EL FORMATO IMPRESO, SIN DISEÑO, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



	Dispepsia Náuseas Estreñimiento	Esofagitis* Distensión abdominal Molestia abdominal Hemorragia rectal Sangrado gingival Ulceración de la boca Proctalgia Queilitis Hemorroides Glosodinia Dolor bucal Sequedad de boca Fiatulencia Molestias orales Eructos			
Trastornos hepatobiliares			Insuficiencia hepática* Colecistitis* Función hepática anormal	Hepatitis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Cambio de color de la piel* Síndrome de Eritro disestesia palmoplantar Erupción* Cambio de coloración del pelo Sequedad de piel	Exfoliación de la piel Reacción cutánea* Eczema Ampollas Eritema Alopecia Acné Prurito Hiperpigmentación de la piel Lesión de la piel Hiperqueratosis		Eritema Multiforme* Síndrome de Stevens-Johnson* Pioderma gangrenoso Necrólisis epidérmica tóxica*	

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



		Dermatitis Trastornos en las uñas ^u			
Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor en las extremidades Artralgia Dolor de espalda	Dolor musculoesquelético Espasmos musculares Mialgia Debilidad muscular	Osteonecrosis mandibular Fístula*	Rabdomiólisis* Miopatía	
Trastornos renales y urinarios		Fallo renal* Insuficiencia renal aguda* Cromaturia Proteinuria	Hemorragia del tracto urinario	Síndrome nefrótico	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Inflamación de las mucosas Fatiga ^x Edema ^y Pirexia	Dolor torácico Dolor Enfermedad similar a la influenza Escalofríos	Alteración en la cicatrización		
Exploraciones complementarias		Disminución del peso Disminución del recuento de glóbulos blancos Lipasa elevada Recuento disminuido de plaquetas Disminución de la hemoglobina Amilasa elevada ^z Aumento de la aspartato aminotransferasa Aumento de la alanina aminotransferasa	Creatinina fosfoquinasa sanguínea elevada Aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre		

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



		Aumento de la creatinina en sangre Aumento de la presión sanguínea Aumento del ácido úrico en sangre			
--	--	--	--	--	--

* Incluyendo acontecimientos mortales

Se han combinado los siguientes términos:

a Nasofaringitis y herpes oral.

b Bronquitis, infección del tracto respiratorio inferior, neumonía e infección del tracto respiratorio.

c Absceso, absceso en extremidad, absceso anal, absceso gingival, absceso hepático, absceso pancreático, absceso perineal, absceso perirrectal, absceso rectal, absceso subcutáneo y absceso dental.

d Candidiasis esofágica y candidiasis oral.

e Celulitis e infección cutánea.

f Sepsis y choque séptico.

g Absceso abdominal, sepsis abdominal, diverticulitis y osteomielitis.

h Microangiopatía trombótica, púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome urémico hemolítico.

i Apetito disminuido y anorexia.

j Disgeusia, ageusia y alteración del gusto.

k Síndrome coronario agudo, angina de pecho, angina inestable, oclusión de la arteria coronaria, e isquemia miocárdica.

l Fracción de eyección disminuida/anormal.

m Infarto agudo de miocardio, infarto de miocardio, infarto miocárdico silencioso.

n Dolor orofaríngeo y laringofaríngeo.

o Estomatitis y estomatitis aftosa.

p Dolor abdominal, dolor en la zona inferior del abdomen y dolor en la zona superior del abdomen.

q Perforación gastrointestinal y perforación intestinal.

r Colitis y colitis isquémica.

s Colecistitis y colecistitis acalculosa.

t Piel amarilla, cambio de color de la piel y trastorno de la pigmentación.

u Dermatitis psoriasiforme, erupción exfoliativa, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular y erupción prurítica.

v Reacción cutánea y trastorno de la piel.

w Trastorno de las uñas y cambio de color de las uñas.

Acta No. 23 de 2021 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- x Fatiga y astenia.
- y Edema facial, edema y edema periférico.
- z Amilasa y aumento de amilasa.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones e infestaciones

Se han notificado casos de infección grave (con o sin neutropenia), incluyendo casos mortales. Se han notificado casos de fascitis necrotizante, incluyendo del perineo, en ocasiones mortal.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Se notificaron recuentos absolutos disminuidos de neutrófilos de intensidad de grado 3 y 4, respectivamente, en el 10% y 1,7% de los pacientes del estudio Fase 3 de GIST, en el 16% y 1,6% de los pacientes del estudio Fase 3 de CCRM, y en el 13% y 2,4% de los pacientes del estudio Fase 3 de pNET. Se comunicaron recuentos disminuidos de plaquetas de intensidad de grado 3 y 4, respectivamente, en el 3,7% y 0,4% de los pacientes del estudio Fase 3 de GIST, en el 8,2% y 1,1% de los pacientes del estudio Fase 3 de CCRM, y en el 3,7% y 1,2% de los pacientes del estudio Fase 3 de pNET.

En un estudio Fase 3 de GIST se notificaron acontecimientos hemorrágicos en el 18% de los pacientes tratados con sunitinib, en comparación con el 17% de los pacientes que recibieron placebo. De los pacientes con CCRM no tratado previamente que recibieron sunitinib, un 39% tuvo acontecimientos hemorrágicos en comparación con un 11% de los pacientes que recibieron interferón alfa (IFN-a).

Diecisiete (4,5%) pacientes en tratamiento con sunitinib frente a 5 pacientes (1,7%) que recibieron IFN-a presentaron acontecimientos hemorrágicos de grado 3 o superiores. De los pacientes que recibieron tratamiento con sunitinib para el CCRM resistente a citoquinas, un 26% presentaron hemorragias. Se notificaron acontecimientos hemorrágicos, excluyendo epistaxis, en el 21,7% de los pacientes que recibieron sunitinib en el estudio Fase 3 de pNET en comparación con el 9,85% de los pacientes que recibieron placebo.

En los ensayos clínicos, se notificó hemorragia tumoral en aproximadamente el 2% de los pacientes con GIST.

Trastornos del sistema inmunológico

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema.

Trastornos endocrinos

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Se notificó hipotiroidismo como una reacción adversa en 7 pacientes (4%) que recibieron sunitinib a lo largo de los 2 estudios de CCRM resistente a citoquinas; y en 61 pacientes (16%) del grupo sunitinib y en 3 pacientes (<1%) del grupo de IFN-a en el estudio de CCRM no tratado previamente. Adicionalmente, se notificaron elevaciones de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) en 4 pacientes (2%) con CCRM resistente a citoquinas. En total, en el 7% de la población con CCRM hubo evidencia clínica o analítica de hipotiroidismo durante el tratamiento. El hipotiroidismo adquirido se observó en el 6,2% de los pacientes con GIST del grupo de sunitinib frente al 1% grupo de placebo. En el estudio Fase 3 de pNET, se notificó hipotiroidismo en 6 pacientes (7,2%) que recibieron sunitinib y en 1 paciente (1,2%) tratado con placebo.

En dos estudios en pacientes con cáncer de mama se monitorizó la función tiroidea de manera prospectiva; Sutent no está aprobado para su uso en el cáncer de mama. En uno de los estudios se notificó hipotiroidismo en 15 (13,6%) pacientes tratados con sunitinib y en 3 (2,9%) pacientes tratados conforme a la práctica médica habitual. Se notificó un aumento de la TSH en sangre en 1 (0,9%) paciente tratado con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados conforme a la práctica médica habitual. No se notificó hipertiroidismo en ninguno de los pacientes tratados con sunitinib pero sí en 1 (1,0%) paciente tratado conforme a la práctica médica habitual. En el otro estudio notificó hipotiroidismo en un total de 31 (13%) pacientes tratados con sunitinib y en 2 (0,8%) tratados con capecitabina. Se notificó un aumento de la TSH en sangre en 12 (5,0%) pacientes tratados con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados con capecitabina. Se notificó hipertiroidismo en 4 (1,7%) pacientes tratados con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados con capecitabina. Se notificó disminución de la TSH en sangre en 3 (1,3%) pacientes tratados con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados con capecitabina. Se observó un aumento de T4 en 2 (0,8%) pacientes tratados con sunitinib y en 1 (0,4%) paciente tratado con capecitabina. Se notificó un aumento de T3 en 1 (0,8%) paciente tratado con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados con capecitabina. Todos los acontecimientos tiroideos notificados fueron de grado 1-2.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

En pacientes con pNET se notificó una incidencia más alta de acontecimientos de hipoglucemia en comparación con CCRM y GIST. Sin embargo, la mayoría de estos acontecimientos adversos observados en ensayos clínicos no se consideraron relacionados con el tratamiento en estudio.

Trastornos del sistema nervioso

En los estudios clínicos con sunitinib y en la vigilancia poscomercialización, se han notificado pocos casos (<1%), algunos mortales, de sujetos con convulsiones y evidencia radiológica del SLPR. observado convulsiones en pacientes con o sin evidencia radiológica de metástasis en el cerebro.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Trastornos cardíacos

En los ensayos clínicos, se notificaron disminuciones en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) de $\approx 20\%$ y por debajo del límite inferior de la normalidad en aproximadamente $\approx 2\%$ de los pacientes con GIST tratados con sunitinib, en el 4% de los pacientes con CCRM resistente a citoquinas y en el 2% de los pacientes con GIST tratados con placebo. No parece que estas disminuciones en la FEVI hayan sido progresivas y, en bastantes ocasiones, mejoraron durante la continuación del tratamiento. En el estudio de CCRM no tratado previamente, el 27% de los pacientes tratados con sunitinib y el 15% de los tratados con IFN- α tuvieron unos valores de FEVI por debajo del límite inferior de la normalidad. A 2 pacientes ($<1\%$) que recibieron sunitinib se les diagnosticó insuficiencia cardíaca congestiva (ICC).

En pacientes con GIST, se notificó 'insuficiencia cardíaca', 'insuficiencia cardíaca congestiva' o 'insuficiencia ventricular izquierda' en el 1,2% de los pacientes tratados con sunitinib y en el 1% de los pacientes tratados con placebo. En el estudio pivotal Fase 3 de GIST (N = 312), se notificaron reacciones cardíacas mortales relacionadas con el tratamiento en el 1% de los pacientes de cada grupo de estudio (es decir, tanto en el grupo de sunitinib como en el grupo de placebo). En un estudio Fase 2 en pacientes con CCRM resistente a citoquinas, el 0,9% de los pacientes experimentaron infarto de miocardio mortal relacionado con el tratamiento, y en el estudio Fase 3 en pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo, el 0,6% de los pacientes del grupo de IFN- α y el 0% de los pacientes del grupo de sunitinib presentaron acontecimientos cardíacos mortales. En el estudio Fase 3 de pNET, 1 paciente (1%) que recibió sunitinib experimentó una insuficiencia cardíaca mortal relacionada con el tratamiento.

Trastornos vasculares

Hipertensión

La hipertensión fue una reacción adversa muy frecuente notificada en los ensayos clínicos. En aproximadamente el 2,7% de los pacientes que experimentaron hipertensión se redujo la dosis de sunitinib o su administración se suspendió temporalmente. No se interrumpió el tratamiento con sunitinib de forma permanente en ninguno de estos pacientes. En el 4,7% de los pacientes con tumores sólidos se notificó hipertensión grave (>200 mmHg sistólica o 110 mmHg diastólica). Se notificó hipertensión en aproximadamente el 33,9% de los pacientes que recibieron sunitinib para el CCRM no tratado previamente frente al 3,6% de los pacientes que recibieron IFN- α . Se notificó hipertensión grave en el 12% de los pacientes sin tratamiento previo que recibieron sunitinib y en $<1\%$ de los pacientes con IFN- α . Se notificó hipertensión en el 26,5% de los pacientes que recibieron sunitinib en un estudio Fase 3 de pNET, en comparación con el 4,9% de los pacientes que recibieron placebo. Se notificó hipertensión grave en el 10% de los pacientes con pNET del grupo de sunitinib y en el 3% de los pacientes del grupo de placebo.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Acontecimientos tromboembólicos venosos

Se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos relacionados con el tratamiento en aproximadamente el 1,0% de los pacientes con tumores sólidos que recibieron sunitinib en los ensayos clínicos, incluyendo GIST y CCR.

Siete pacientes (3%) del grupo de sunitinib y ninguno del grupo de placebo en el estudio Fase 3 de GIST experimentaron acontecimientos tromboembólicos venosos; 5 de los 7 sufrieron trombosis venosa profunda (TVP) de grado 3, y 2 de grado 1 o 2. Cuatro de estos 7 pacientes con GIST discontinuaron el tratamiento tras la primera observación de TVP.

Trece pacientes (3%) en tratamiento con sunitinib en el estudio Fase 3 de CCRM no tratado previamente y 4 pacientes (2%) en los 2 estudios de CCRM resistente a citoquinas notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos. Nueve de estos pacientes sufrieron embolismos pulmonares; 1 de grado 2 y 8 de grado 4. Ocho de estos pacientes tuvieron TVP; 1 de grado 1, 2 de grado 2, 4 de grado 3 y 1 de grado 4. Uno de los pacientes con embolismo pulmonar del estudio de CCRM resistente a citoquinas interrumpió la dosis.

En los pacientes con CCRM no tratado previamente que recibieron IFNa, hubo 6 (2%) acontecimientos tromboembólicos venosos; 1 paciente (<1%) experimentó una TVP de grado 3 y 5 pacientes (1%) sufrieron embolismos pulmonares, todos de grado 4.

En el estudio Fase 3 de pNET se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos en 1 (1,2%) paciente del grupo de sunitinib y en 5 (6,1%) pacientes del grupo de placebo. Dos de los pacientes que recibieron placebo presentaron TVP, 1 de grado 2 y el otro de grado 3.

No se notificó ningún caso con un desenlace mortal en los estudios para registro de GIST, CCRM y pNET. Se han observado casos con desenlace mortal en la vigilancia poscomercialización.

Se observaron casos de embolismo pulmonar en aproximadamente el 3,1% de los pacientes con GIST y en aproximadamente el 1,2% de los pacientes con CCRM, que recibieron sunitinib en los estudios Fase 3.

No se notificó ningún embolismo pulmonar en pacientes con pNET que recibieron sunitinib en el estudio Fase 3. Se han observado casos raros con desenlace mortal en la vigilancia poscomercialización.

Los pacientes que presentaron embolismo pulmonar en los 12 meses previos fueron excluidos de los ensayos clínicos de sunitinib. En los pacientes que recibieron sunitinib en los estudios de registro Fase 3, se notificaron acontecimientos pulmonares (es decir, disnea, derrame pleural, embolismo pulmonar o edema pulmonar) en aproximadamente el

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



17,8% de los pacientes con GIST, en aproximadamente el 26,7% de los pacientes con CCRM y en el 12% de los pacientes con pNET.

Aproximadamente el 22,2% de pacientes con tumores sólidos, incluyendo GIST y CCRM, que recibieron sunitinib en los ensayos clínicos experimentaron acontecimientos pulmonares.

Trastornos gastrointestinales

Se han observado con poca frecuencia (<1%) casos de pancreatitis en pacientes que recibían sunitinib para GIST o CCRM. No se ha notificado pancreatitis relacionada con el tratamiento en el estudio Fase 3 de pNET.

Se ha notificado hemorragia gastrointestinal mortal en el 0,98% de los pacientes que recibieron placebo en el ensayo Fase 3 de GIST.

Trastornos hepatobiliares

Se ha notificado disfunción hepática que puede incluir anomalías en las pruebas de función hepática, hepatitis o insuficiencia hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se han notificado casos de pioderma gangrenoso, generalmente reversible tras el cese del tratamiento con sunitinib.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Se han notificado casos de miopatía y/o rabdomiolisis, algunos con insuficiencia renal aguda. El tratamiento de pacientes con signos o síntomas de toxicidad muscular debe hacerse de acuerdo a la práctica médica habitual.

Se han notificado casos de formación de fístulas algunas veces asociados con necrosis y regresión del tumor, en algunos casos con desenlace mortal.

Se han notificado casos de ONM en pacientes tratados con Sutent, la mayor parte de los cuales ocurrieron en pacientes que tenían factores de riesgo identificados para la ONM, en particular, la exposición a bifosfonatos por vía intravenosa y/o antecedentes de enfermedad dental con necesidad de procedimientos dentales invasivos.

Exploraciones complementarias

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Los datos de ensayos preclínicos (in vitro e in vivo), a dosis más altas que la dosis recomendada en humanos, indican que sunitinib puede inhibir el proceso de repolarización del potencial de acción cardíaco (p. ej., prolongación del intervalo QT).

Se han notificado incrementos en el intervalo QTc por encima de 500 mseg en un 0,5% y cambios con respecto a los niveles basales por encima de 60 mseg en un 1,1% de los 450 pacientes con tumores sólidos; ambos parámetros se consideran cambios potencialmente significativos. A aproximadamente el doble de la concentración terapéutica, se ha observado que sunitinib prolonga el intervalo QTcF (intervalo QT corregido según Fridericia).

Se estudió la prolongación del intervalo QTc en un ensayo con 24 pacientes, de edades comprendidas entre 20 y 87 años, con tumores avanzados. Los resultados de este estudio demostraron que sunitinib tenía un efecto en el intervalo QTc (definido como el cambio medio ajustado a placebo de >10 mseg con un límite superior del intervalo de confianza [IC] del 90% >15 mseg) a una concentración terapéutica (día 3) utilizando el método de corrección del primer día, y a una concentración superior a la terapéutica (día 9) utilizando ambos métodos de corrección inicial. Ningún paciente tuvo un intervalo de QTc >500 mseg. Aunque el día 3 se observó un efecto en el intervalo QTcF 24 horas después de la administración de la dosis (es decir, a la concentración plasmática esperada tras la administración de la dosis inicial recomendada de 50 mg) aplicando el método de corrección del primer día, la importancia clínica de este hallazgo no está clara.

Utilizando una serie completa de evaluaciones del ECG a tiempos mayores o iguales de exposición terapéutica, se observó que ninguno de los pacientes en el grupo por intención de tratar (ITT) o evaluable desarrolló prolongaciones del intervalo QTc consideradas como “graves” (es decir, de grado 3 o superior según los criterios comunes de terminología para acontecimientos adversos [CTCAE] versión 3.0).

A concentraciones plasmáticas terapéuticas, el cambio medio máximo del intervalo QTcF (corrección de Fridericia) con respecto al nivel basal fue de 9 mseg (IC del 90%: 15,1 mseg). A aproximadamente el doble de la concentración terapéutica, el cambio máximo del intervalo QTcF con respecto al nivel basal fue de 15,4 mseg (IC del 90%: 22,4 mseg). Tras administrar moxifloxacino como control positivo (400 mg), se observó un cambio medio máximo del intervalo QTcF de 5,6 mseg con respecto al nivel basal. Ningún individuo experimentó un incremento en el intervalo QTc mayor de grado 2 (CTCAE versión 3.0)

Seguridad a largo plazo en CCRM

La seguridad a largo plazo de sunitinib en pacientes con CCRM se analizó a través de 9 estudios clínicos completados y llevados a cabo en el tratamiento en primera línea de 5.739 pacientes resistentes a bevacizumab y a citoquinas, de los cuales 807 (14%) estuvieron en

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



tratamiento desde = 2 años hasta 6 años. En los 807 pacientes que recibieron tratamiento con sunitinib a largo plazo, la mayoría de los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento se produjeron inicialmente entre los primeros 6 meses y 1 año, y se mantuvieron estables o su frecuencia disminuyó con el tiempo, con la excepción del hipotiroidismo, que aumentó de manera gradual con el tiempo, apareciendo casos nuevos a lo largo del periodo de 6 años. El tratamiento prolongado con sunitinib no se relacionó con nuevos tipos de acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento.

Población pediátrica

El perfil de seguridad de sunitinib procede de un estudio Fase 1 de escalado de dosis, un estudio Fase 2 abierto, un estudio Fase 1/2 de un solo brazo y de publicaciones, tal y como se explica a continuación.

Se realizó un estudio Fase 1 de escalado de dosis con sunitinib oral en 35 pacientes, incluidos 30 pacientes pediátricos (de 3 a 17 años de edad) y 5 pacientes adultos jóvenes (de 18 a 21 años de edad) con tumores sólidos refractarios, la mayoría de los cuales tenían un diagnóstico primario de tumor cerebral. Todos los participantes del estudio experimentaron reacciones adversas; la mayor parte de éstas fueron graves (grado de toxicidad =3) e incluyeron cardiotoxicidad. Las reacciones adversas más frecuentes fueron toxicidad gastrointestinal, neutropenia, fatiga y aumento de la ALT.

El riesgo de reacciones adversas cardíacas pareció ser mayor en los pacientes pediátricos tratados previamente con radiación cardíaca o antraciclina en comparación con aquellos pacientes pediátricos sin exposición previa. La dosis máxima tolerada (DMT) se estableció en estos pacientes pediátricos sin tratamiento previo con antraciclina o radiación cardíaca. Se realizó un estudio Fase 2 abierto en 29 pacientes, incluidos 27 pacientes pediátricos (de 3 a 16 años de edad) y 2 pacientes adultos jóvenes (de 18 a 19 años de edad) con glioma de alto grado (GAG) recurrente/progresivo/refractario o ependimoma. No hubo reacciones adversas de grado 5 en ninguno de los grupos. Los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento más frecuentes (= 10%) fueron disminución del recuento de neutrófilos (6 [20,7%] pacientes) y hemorragia intracraneal (3 [10,3%] pacientes).

Se realizó un estudio Fase 1/2 de un solo brazo en 6 pacientes pediátricos (de 13 a 16 años de edad) con GIST avanzado no resecable. Las reacciones adversas más frecuentes fueron diarrea, náuseas, disminución del recuento de glóbulos blancos, neutropenia y cefalea, cada una de ellas en 3 pacientes (50,0%), principalmente con una gravedad de grado 1 o 2. Cuatro de cada 6 pacientes (66,7%) experimentaron acontecimientos adversos de grado 3 o 4 relacionados con el tratamiento (hipofosfatemia, neutropenia y trombocitopenia de grado 3 en 1 paciente y neutropenia de grado 4 en 1 paciente). No se notificaron reacciones adversas graves (RAG) ni reacciones adversas de grado 5 en este estudio. Tanto en el estudio clínico como en las publicaciones, el perfil de seguridad estuvo en consonancia con el perfil de seguridad conocido en adultos.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Interacciones:

Medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de sunitinib

Efecto de los inhibidores del CYP3A4

En voluntarios sanos, la administración concomitante de una única dosis de sunitinib con el potente inhibidor de CYP3A4, ketoconazol, ocasionó un aumento del 49% y del 51% en los valores de concentración máxima (C_{max}) y del área bajo la curva (AUC_{0-∞}) del combinado [sunitinib+metabolito principal], respectivamente.

La administración de sunitinib con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ritonavir, itraconazol, eritromicina, claritromicina, zumo de pomelo) puede aumentar las concentraciones de sunitinib.

Por tanto, se debe evitar la combinación con inhibidores del CYP3A4 o considerar la elección de una medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial para inhibir el CYP3A4.

Si esto no es posible, puede que sea necesario reducir la dosis de Sutent hasta un mínimo de 37,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 25 mg al día para pNET, basándose en la cuidadosa monitorización de la tolerabilidad.

Efecto de los inhibidores de la proteína de resistencia al cáncer de mama (PRCM)

Se dispone de datos clínicos limitados sobre la interacción entre sunitinib y los inhibidores de la PRCM y no se puede excluir la posibilidad de una interacción entre sunitinib y otros inhibidores de la PRCM.

Medicamentos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sunitinib

Efecto de los inductores del CYP3A4

En voluntarios sanos, la administración concomitante de una única dosis de sunitinib con el inductor del CYP3A4, rifampicina, ocasionó una disminución del 23% y del 46% en los valores de C_{max} y AUC_{0-∞}, del combinado [sunitinib + metabolito principal], respectivamente. La administración de sunitinib con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o plantas medicinales conteniendo Hierba de San Juan/*Hypericum perforatum*) puede reducir las concentraciones de sunitinib. Por tanto, se debe evitar la combinación con inductores del CYP3A4 o considerar la elección de una medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial inductor del CYP3A4. Si esto no es posible, puede que sea necesario aumentar la dosis de Sutent con incrementos de 12,5 mg (hasta 87,5 mg al día



en el caso de GIST y CCRM o de 62,5 mg al día para pNET), basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

El tratamiento con Sunitinib debe ser iniciado por un médico con experiencia en la administración de agentes anticancerosos.

Posología

En el caso de GIST y CCRM, la dosis recomendada de Sunitinib es de 50 mg por vía oral una vez al día, durante un periodo de 4 semanas consecutivas, seguido por un periodo de 2 semanas de descanso (régimen 4/2) para completar un ciclo de 6 semanas.

En el caso de pNET, la dosis recomendada de Sunitinib es de 37,5 mg por vía oral una vez al día, sin periodo de descanso programado.

Ajustes de dosis

Seguridad y tolerabilidad

En el caso de GIST y CCRM, se pueden aplicar modificaciones de la dosis con variaciones de 12,5 mg en base a la seguridad y la tolerabilidad individual. La dosis diaria no debe exceder de 75 mg ni estar por debajo de 25 mg.

En el caso de pNET, se pueden aplicar modificaciones de la dosis con variaciones de 12,5 mg en base a la seguridad y la tolerabilidad individual. La dosis máxima administrada en el estudio Fase 3 de pNET fue de 50 mg al día.

Puede ser necesario interrumpir la administración según la seguridad y la tolerabilidad individual.

Inhibidores/inductores del CYP3A4

La administración concomitante de sunitinib con inductores potentes del CYP3A4 como rifampicina, debe evitarse. Si esto no es posible, puede que sea necesario aumentar las dosis de sunitinib en tramos de 12,5 mg (hasta 87,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 62,5 mg al día para pNET) basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad.

La administración concomitante de sunitinib con inhibidores potentes del CYP3A4, como el ketoconazol, debe evitarse. Si esto no es posible, puede que sea necesario reducir las dosis

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



de sunitinib hasta un mínimo de 37,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 25 mg al día para pNET, basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad.

Se debe considerar la elección de un medicamento alternativo para administración concomitante que no tenga o con un potencial mínimo para inducir o inhibir el CYP3A4.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Sunitinib en pacientes por debajo de 18 años de edad.

Pacientes de edad avanzada

Aproximadamente un tercio de los pacientes en los estudios clínicos que recibieron sunitinib tenían 65 o más años de edad. No se observaron diferencias significativas ni en seguridad ni en eficacia entre los pacientes más jóvenes y los más mayores.

Insuficiencia hepática

No es necesario realizar un ajuste de dosis inicial cuando se administra sunitinib a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child- Pugh Clases A y B). Sunitinib no ha sido estudiado en sujetos con alteración hepática severa (Child-Pugh Clase C) y por lo tanto, no se puede recomendar su uso en pacientes con alteración hepática severa.

Insuficiencia renal

No es necesario realizar ajuste de la dosis inicial cuando se administra sunitinib a pacientes con insuficiencia renal (leve-grave) o con enfermedad renal terminal en hemodiálisis. Los ajustes de dosis posteriores se deben realizar en función de la seguridad y tolerabilidad individual.

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 nueva concentración
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201223381
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20201223381

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

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



3.1.6.7 IVERCOVEX® IVERMECTINA 9 MG TABLETAS

Expediente : 20196879
Radicado : 20211019300 / 20211199778
Fecha : 30/09/2021
Interesado : EXELTIS S.A.S.

Composición

Cada tableta contiene Ivermectina 9 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones

- Tratamiento de estrongiloidosis gastrointestinal (anguiluliasis)
- Tratamiento de presunta microfilaremia o microfilaremia diagnosticada en pacientes con filariasis linfática debido a *Wuchereria bancrofti*
- Tratamiento de sarna sarcóptica humana. El tratamiento está justificado en casos en los que la sarna se haya diagnosticado clínicamente y/o mediante exploración parasitológica. Sin un diagnóstico oficial, el tratamiento no está justificado en casos de prurito.
- También tiene acción antiviral, evitando que algunos virus se multipliquen dentro de las células humanas: Tratamiento de SARS- Cov-2 en estadios tempranos, medios e incluso severos de Covid-19, Prevención de la enfermedad causada (COVID-19).

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes Embarazo durante los tres primeros meses y lactancia. Hepatopatías.

La seguridad en niños menores de 5 años no está comprobada

Precauciones y advertencias

Advertencias especiales

La eficacia y la posología de la ivermectina en pacientes inmunodeprimidos que reciben un tratamiento para la estrongiloidosis intestinal no han sido determinadas mediante estudios clínicos adecuados. Se han registrado casos que muestran la persistencia de infestaciones después de la administración de una única dosis de ivermectina, concretamente en este tipo de pacientes.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La ivermectina no es un tratamiento profiláctico de infecciones por filarias o por anguiluliasis. No se dispone de información que demuestre la eficacia de la ivermectina para matar o prevenir la maduración de las larvas infecciosas en humanos.

No se ha demostrado que la ivermectina actúe contra el gusano adulto de ninguna de las especies de las filarias.

No se ha demostrado que la ivermectina tenga ningún efecto beneficioso para el síndrome de eosinofilia pulmonar tropical, la linfadenitis ni la linfagéftis observados en los casos de infección con filarias.

Después de la administración de la ivermectina, es probable que la intensidad y la gravedad de los efectos adversos estén relacionadas con la densidad microfilarial previa al tratamiento, concretamente en sangre. En los pacientes coinfectados por *Loa loa*, la densidad microfilarial suele ser mayor, concretamente en sangre, lo que hace que los pacientes tratados sean más propensos a padecer efectos adversos graves. Excepcionalmente, se han registrado efectos adversos en el sistema nervioso central (encefalopatías) en pacientes tratados con ivermectina y coinfectados por un gran número de microfilarias *Loa loa*. Por consiguiente, con anterioridad a la administración del tratamiento con ivermectina, deberían adoptarse medidas especiales en las zonas endémicas con *Loa loa*.

No se recomienda el tratamiento concomitante con citrato de dietilcarbamazina (DEC) e ivermectina en campañas de quimioterapia masiva para la filariasis causada por *Wuchereria bancrofti* en África. Es posible que la coinfección de otras microfilarias, como la *Loa loa*, tengan como resultado un aumento de las microfíletrias en los pacientes infectados.

Es posible que la exposición sistémica de estos pacientes a la DEC cause la aparición de efectos secundarios graves relacionados con los rápidos y efectivos efectos microfilaricidas de este medicamento.

Después de la administración de medicamentos con acciones microfilaricidas rápidas, tales como la DEC, en pacientes que padecían oncocercosis, se registraron reacciones cutáneas y/o sistémicas de diversa gravedad (reacción de Mazzotti), así como reacciones oftalmológicas.

Es posible que estas reacciones se deban a respuestas inflamatorias a la degradación de los medicamentos liberados después de la muerte de las microfilarias.

Es posible que los pacientes tratados de oncocercosis con ivermectina también padezcan estas reacciones la primera vez que reciban el tratamiento. Después del tratamiento con un medicamento microfilaricida, es posible que los pacientes que padezcan oncocercosis hiperreactiva o «Sowda» (especialmente observada en Yemen) tengan más

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



probabilidades de tener reacciones adversas cutáneas graves (edema y agravamiento de la oncodermatitis).

Los efectos secundarios están relacionados con la densidad de los parásitos y en la mayoría de los casos son leves y pasajeros, pero es posible que la gravedad sea mayor en los pacientes infectados por más de un parásito, especialmente en el caso de la infestación por Loa loa.

Después de la administración de ivermectina, se han descrito casos excepcionales, graves y potencialmente mortales de encefalopatías, concretamente de pacientes gravemente infectados por Loa loa.

Durante el tratamiento de filariasis por *Wuchereria bancrofti*, parece que la intensidad de efectos no deseados no depende de la dosis, pero está relacionada con la densidad microfilarial en sangre.

Después de la administración de ivermectina en pacientes infectados por *Onchocerca volvulus*, las reacciones de hipersensibilidad observadas causadas por la muerte de las microfilarias están relacionadas con las reacciones de Mazzotti.

En estos pacientes, también se han descrito síntomas de sensación anormal en los ojos, edemas en los párpados, uveítis anterior, conjuntivitis, limbitis, queratitis y coriorretinitis o coroiditis. Estas manifestaciones, que pueden ser consecuencia de la enfermedad misma, también han sido ocasionalmente descritas después del tratamiento. Excepcionalmente, fueron graves y, por lo general, remitieron sin que hubiera que administrar un tratamiento corticoesteroide.

En los pacientes que padecían oncocercosis, se registró la aparición de hemorragias conjuntivales.

Después de la ingesta de ivermectina, se han descrito las observaciones relativas a la expulsión del *Ascaris* adulto.

Es posible que, en pacientes con sarna, se haya observado un agravamiento pasajero del prurito al principio del tratamiento.

Población pediátrica

La seguridad del medicamento en pacientes pediátricos con un peso corporal inferior a 15 kg no se ha determinado.

Reacciones adversas

A continuación, se muestra una clasificación de las reacciones adversas según el tipo de órgano del sistema, su frecuencia en orden decreciente según la gravedad médica



Tabla de reacciones adversas

La frecuencia se define de la siguiente manera: muy habitual ($\geq 1/10$), habitual (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco habitual (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro (de $\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$), excepcional ($< 1/10\,000$), desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Tipo de órgano del sistema	Habitual	Poco habitual	Raro	Excepcional	Desconocido
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático					Hipereosinofilia, leucocitopenia/anemia pasajera Aumento de las fosfatasas ² ALAT/alcalinas Hematurias Linfadenitis Adenopatías
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilización Reacciones de Mazzotti ⁵		
Trastornos psiquiátricos			Cambios en el estado mental ¹ Aturdimiento ¹		
Trastornos del sistema nervioso			Dificultad para estar de pie/caminar ¹ Letargo ¹ Encefalopatías		Mareos ² Sonnolencia ² Dolores de cabeza ³ Temblores ² Coma ¹ Estupor ¹
Trastornos cardíacos					Taquicardia
Trastornos hepatobiliares					Disfunción hepática Hepatitis aguda Aumento de enzimas hepáticas Hiperbilirubinemia
Trastornos oculares			Hiperemia ocular ¹ Hemorragia subconjuntival ¹		Conjuntivitis Edemas en los párpados Uveítis anterior Conjuntivitis Limbitis Queratitis y coriorretinitis o

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



					coroiditis
Trastornos auditivos y del laberinto interno					Vértigo ^{2,3}
Trastornos vasculares					Hipotensión ortostática ³
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínico			Disnea		Tos ³ Molestias respiratorias ³ Dolor de garganta ³
Trastornos gastrointestinales			Incontinencia fecal ¹		Anorexia ^{2, 3} Náuseas Dolor abdominal y epigástrico Estreñimiento ² Diarrea ² Vómitos ²
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo				Necrólisis epidérmica tóxica Síndrome de Stevens-Johnson	Sudoración ³ Prurito Erupción urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo			Dolor de espalda ¹ Dolor de cuello ¹		Mialgia (incluida la mialgia abdominal) ³ Artralgia ³
Trastornos renales y urinarios			Incontinencia urinaria		
Trastornos del sistema reproductivo y mamarios					Dolor testicular, molestias ³
Trastornos metabólicos y nutricionales					Edemas
Infecciones e infestaciones					Expulsión de <i>Ascaris</i>
Trastornos generales y afecciones del lugar de administración					Astenia ^{2, 3} Fiebre ³ Sensación de debilidad ³ Dolor difuso ³ , escalofríos ³

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Interacciones

No se ha realizado ningún estudio sobre la interacción.

Poblaciones especiales

Embarazo

Durante el tratamiento masivo de la oncocercosis, los datos de un número limitado (aproximadamente 300) de mujeres embarazadas no mostraron efectos adversos, tales como anomalías congénitas, abortos espontáneos, mortinatos y mortalidad en menores de un año, que pudieran atribuirse a un tratamiento con ivermectina durante el primer trimestre del embarazo. A día de hoy, no se dispone de otros datos epidemiológicos.

Estudios con animales han mostrado la toxicidad para la función reproductora. Sin embargo, el valor diagnóstico de estas observaciones no se ha determinado.

La ivermectina tan solo debería usarse en casos estrictamente necesarios.

Lactancia materna

La leche materna contiene menos del 2 % de la dosis de ivermectina administrada.

La seguridad de uso no se ha determinado en recién nacidos. La ivermectina tan solo debe administrarse a las madres lactantes en aquellos casos en los que el beneficio esperado supere el riesgo potencial para el bebé.

Fecundidad

La ivermectina no tuvo efectos adversos en la fecundidad de las ratas cuando se les administró el triple de la dosis humana máxima recomendada de 200 µg/kg (por mg/m²/d).

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario

Posología

Tratamiento de estrongiloidosis gastrointestinal (anguiluliasis)

La posología recomendada es una única dosis oral de 200 microgramos de ivermectina por cada kilogramo del peso corporal. Para una mayor orientación, la dosis apropiada según el peso del paciente es la siguiente:



PESO CORPORAL (kg)	DOSIS (mg(s) de Ivermectina)	NUMERO DE COMPRIMIDOS
15 a 24	3 mg	--
25 a 35	6 mg	--
36 a 50	9 mg	1 (9-mg comprimidos)
51 a 65	200 mcg/kg (hasta 12 mg)	1 (9-mg comprimidos)
69 a 79	200 mcg/kg (hasta 15 mg)	1 (9-mg comprimidos)
≥ 80	200 mcg/kg (hasta 18 mg)	2 (9-mg comprimidos) o 1 (18-mg comprimidos)

Tratamiento de microfilaremia causada por Wuchereria bancrofti

La posología recomendada para la distribución masiva del tratamiento de microfilaremia causada por Wuchereria bancrofti es una única dosis oral cada seis meses, diseñada para suministrar aproximadamente entre 150 y 200 µg/kg de peso corporal.

En zonas endémicas en las que el tratamiento solo puede administrarse una vez cada doce meses, la posología recomendada es de entre 300 y 400 µg/kg del peso corporal, con el fin de mantener una supresión adecuada de la microfilaremia en los pacientes que reciben el tratamiento.

Para una mayor orientación, la dosis apropiada según el peso del paciente es la siguiente:

PESO CORPORAL (kg)	DOSIS administrada una vez cada 6 meses (número de comprimidos de mg (s) Ivermectina)	NUMERO DE COMPRIMIDOS	DOSIS administrada una vez cada 12 meses (número de comprimidos de mg (s) Ivermectina)	NUMERO DE COMPRIMIDOS
15 a 25	3 mg	--	6 mg	--
26 a 44	6 mg	--	150 – 200 mcg/kg (hasta 12 mg)	1 (9-mg comprimidos)
45 a 64	9 mg	1 (9-mg comprimidos)	18 mg	2 (9-mg comprimidos) o 1 (18-mg comprimidos)
65 a 84	150 – 200 mcg/kg (hasta 12 mg)	1 (9-mg comprimidos)	150 – 200 mcg/kg (hasta 18 mg)	2 (9-mg comprimidos) o 1 (18-mg comprimidos)
≥ 85	150 – 200 mcg/kg (hasta 18 mg)	2 (9-mg comprimidos) o 1 (18-mg comprimidos)	150 – 200 mcg/kg (hasta 27 mg)	3 (9-mg comprimidos)

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



De manera alternativa, si no se dispone de balanzas, es posible determinar la dosis de ivermectina para su uso en campañas de quimioterapia masiva según la altura del paciente como se muestra a continuación:

ESTATURA (cm)	DOSIS administrada una vez cada 6 meses (número de comprimidos de mg (s) de Ivermectina)	NUMERO DE COMPRIMIDOS	DOSIS administrada una vez cada 12 meses (número de comprimidos de mg (s) de Ivermectina)	NUMERO DE COMPRIMIDOS
90 a 119	3 mg	--	6 mg	--
120 a 140	6 mg	--	150 – 200 mcg/kg (hasta 12 mg)	1 (9-mg comprimidos)
141 a 158	9 mg	1 (9-mg tablet)	18 mg	2 (9-mg comprimidos) o 1 (18-mg comprimidos)
> 158	150 – 200 mcg/kg (hasta 12 mg)	1 (9-mg tablet)	150 – 200 mcg/kg (hasta 24 mg)	2 (9-mg comprimidos) o 1 (18-mg comprimidos)

Tratamiento de sarna sarcóptica humana

La posología recomendada es una única dosis oral de 200 microgramos de ivermectina por cada kilogramo del peso corporal.

Sarna común:

El restablecimiento solo se considerará definitivo después de cuatro semanas de tratamiento. La persistencia de prurito o de lesiones de raspado no son motivo para la administración de un segundo tratamiento con anterioridad a esta fecha.

La administración de una segunda dosis dentro de un plazo de las dos semanas siguientes a la dosis inicial tan solo debería considerarse en los siguientes casos:

- Cuando aparecen nuevas lesiones específicas
- Cuando la exploración parasitológica revela resultados positivos en esa fecha

Sarna abundante y costrosa:

En estos casos de infección grave, es posible que sea necesario administrar una segunda dosis, una vez transcurridos entre ocho y quince días del tratamiento con ivermectina, y/o administrar un tratamiento tópico concomitante, con el fin de lograr el restablecimiento.



Nota para los pacientes tratados por sarna

Las personas con las que hayan tenido contacto, especialmente las parejas y los miembros de la familia, deberían someterse a un reconocimiento médico lo antes posible y, si fuera necesario, se les debería administrar un tratamiento inmediato para la sarna.

Deberían adoptarse medidas higiénicas de prevención contra una posible reinfección (p. ej.: mantener las uñas de los dedos cortas y limpias) y deberían seguirse atentamente las recomendaciones oficiales respecto de la limpieza de la ropa y de la ropa de cama.

Tratamiento de infecciones virales

La dosis recomendada es una dosis oral única de 600 microgramos de Ivermectina por kg de peso corporal al día durante 5 días. Para una mayor orientación, la dosis apropiada según el peso del paciente es la siguiente:

PESO CORPORAL (kg)	DOSIS (mg(s) de Ivermectina) POR DIA	NUMERO DE COMPRIMIDOS POR DIA
15 a 25	9 mg	1 (9-mg comprimidos)
26 a 44	18 mg	2 (9-mg comprimidos) o 1 (18-mg comprimidos)
45 a 64	27 mg	3 (9-mg comprimidos)
65 a 84	36 mg	4 (9-mg comprimidos) o 2 (18-mg comprimidos)
≥ 85	600 mcg/kg (hasta 54 mg)	6 (9-mg comprimidos) o 3 (18-mg comprimidos)

Población pediátrica

La seguridad del medicamento en pacientes pediátricos con un peso corporal inferior a 15 kg no se ha determinado en ninguna de las indicaciones.

Pacientes de edad avanzada

Los estudios clínicos con ivermectina no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años en adelante como para poder determinar si respondían al tratamiento de manera diferente a los sujetos más jóvenes. Otro estudio clínico registrado no ha identificado ninguna diferencia entre la respuesta al tratamiento de las personas de edad avanzada y de los pacientes más jóvenes. En general, el tratamiento en personas de edad avanzada debería ser prudente, ya que este grupo representa la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal y cardíaca, así como de enfermedad concomitante y de la administración de un segundo tratamiento farmacológico.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021010239 emitido mediante Acta 10 de 2021 SEM Numeral 3.1.6.2. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia

- Evaluación farmacológica de la Nueva Concentración con fines de obtención de Registro sanitario
- Inserto Versión 01 de 01/02/2021 allegado mediante radicado 20211019300

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

3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia

3.1.7.1 RILTARED® ERLOTINIB 150MG TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 20197053
Radicado : 20211022142
Fecha : 11/02/2021
Interesado : DR. REDDY'S LABORATORIES S.A.S
Fabricante : DR. REDDY'S LABORATORIES LTD

Composición:

Cada tableta recubierta contiene clorhidrato de Erlotinib equivalente a Erlotinib base 150mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

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

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

3.1.7.2 TYKERB 250 mg TABLETAS

Expediente : 19981554
Radicado : 20191207706 / 20211017438
Fecha : 04/02/2021
Interesado : Novartis Pharma AG

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Composición:

Cada tableta contiene ditosilato de lapatinib, equivalente a lapatinib 250mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020014067 emitido mediante Acta 10 de 2020 SEM numeral 3.1.7.8., con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

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

3.1.7.3 RILTARED® ERLOTINIB 100MG TABLETA

Expediente : 20198751
Radicado : 20211042614
Fecha : 08/03/2021
Interesado : DR. REDDY'S LABORATORIES S.A.S
Fabricante : DR. REDDY'S LABORATORIES LTD

Composición:

Cada tableta recubierta contiene clorhidrato de Erlotinib equivalente a Erlotinib base 100mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

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

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

3.1.7.4 AZACTICIP

Expediente : 20135007
Radicado : 2017147607 / 20181267969
Fecha : 27/12/2018
Interesado : CIPLA LTD
Fabricante : CIPLA LTD

Composición: Cada vial contiene 100mg de Azacitidine

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

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





Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 04 de 2018 SEM, numeral 3.1.7.1, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia

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

3.1.7.5 GENIB (GEFITINIB)

Expediente : 20166038
Radicado : 20191128068 / 20211097446
Fecha : 15/05/2021
Interesado : LABORATORIOS STEIN S.A
Fabricante : LOTUS PHARMACEUTICAL CO. LTD

Composición: Cada tableta contiene 250 mg de Gefitinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021003486 emitido mediante Acta 24 de 2020 SEM Numeral 3.1.7.27, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

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

3.1.7.6 MICOFLAVIN 250

Expediente : 20033134
Radicado : 20191135657 / 20211135774 / 20211010952
Fecha : 26/01/2021
Interesado : Scandinavia Pharma Ltda
Fabricante : Laboratorios Clausen S.A.

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

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020013920 emitido mediante Acta No. 15 de 2020 SEM numeral 3.1.7.16, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia

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

3.1.7.7 DUTASTERIDA 0.5 MG + CLORHIDRATO DE TAMSULOSINA 0.4MG CÁPSULAS

Expediente : 20171579
Radicado : 20191208469 / 20211221121 / 20211050403
Fecha : 16/03/2021
Interesado : EXELTIS S.A.
Fabricante : LABORATORIOS LEON FARMA S.A.

Composición:
Cada cápsula contiene 0.5 mg de Dutasterida + 0.4 mg de Clorhidrato de Tamsulosina

Forma farmacéutica: Cápsula

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 12 de 2020 numeral 3.1.7.36, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia

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

3.1.7.8 LEVOTIROXINA 100 MCG TABLETAS

Expediente : 19985888
Radicado : 20201149393 / 20211086127 / 20211042208
Fecha : 05/03/2021
Interesado : TECNOQUÍMICAS S.A.
Fabricante : TECNOQUÍMICAS S.A. (PLANTA JAMUNDÍ)

Composición: Cada tableta contiene 100 mcg de Levotiroxina Sódica

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

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





La salud
es de todos

Minsalud

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 24 de 2020 numeral 3.1.7.7, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia

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

3.1.7.9. RASAGILINA 1 MG Y RASAGILINA 0,5 MG

Expediente : 20152987
Radicado : 20181219803 / 20191048562 / 20191128705 / 20191153141 /
20191179784 / 20201143020
Fecha : 18/08/2020
Interesado : EURODERMA LTDA
Fabricante : LABORATORIOS LEGRAND S.A.

Composición: Cada tableta contiene 0.5 mg de Resagilina

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición a la Resolución No. 2020024020 de 23 de Julio de 2020 con el fin de que se revoque el artículo primero y en su lugar continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

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

3.1.7.10 PROPRANOLOL 40 MG

Expediente : 20198305
Radicado : 20211037941
Fecha : 02/03/2021
Interesado : NOVAMED S.A.
Fabricante : C.I FARMACAPSULAS S.A.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

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





Composición:

Cada tableta contiene 40mg de propanolol

Forma farmacéutica: tableta

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

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

3.1.7.11 SUNITINIB 50MG CÁPSULA DURA

Expediente : 20198580
Radicado : 20211040914
Fecha : 04/03/2021
Interesado : LABORATORIOS LEGRAND S.A
Fabricante : SYNTHON HISPANIA, SL

Composición:

Cada capsula dura contiene sunitinib 50mg

Forma farmacéutica: capsula dura

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia y evaluación de inserto e IPP allegado mediante radicado No. 2021104091 para el producto de la referencia.

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

3.1.7.12 LAMOTRIGINA POR 200 MG

Expediente : 20060310
Radicado : 20211042111
Fecha : 05/03/2021
Interesado : TECNOQUIMICAS S.A

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Fabricante : TECNOQUIMICAS S.A

Composición:

Cada tableta dispersable contiene lamotrigina 200mg

Forma farmacéutica: tableta dispersable

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

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

**3.1.7.13 CONSIV® 54 MG CAPSULAS
CONSIV® 18 MG CAPSULAS
CONSIV® 36 MG CAPSULAS**

Expediente : 20204214 / 20204218 / 20204219

Radicado : 20211112139 / 20211112158 / 20211112166

Fecha : 10/06/2021

Interesado : TECNOFARMA COLOMBIA S.A.S

Fabricante : MONTE VERDE S.A

Composición:

- Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene metilfenidato clorhidrato 54mg
- Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene metilfenidato clorhidrato 18mg
- Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene metilfenidato clorhidrato 36mg

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto de liberación prolongada

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo

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

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

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





3.1.7.14 METFORMINA 850 MG TABLETAS

Expediente : 19932854
Radicado : 20181243124 / 20191084195 / 20201206421
Fecha : 05/11/2020
Interesado : TECNOQUÍMICAS S.A
Fabricante : TECNOQUÍMICAS S.A

Composición:

Cada tableta contiene gránulos para compresión directa de Metformina Clorhidrato 95% equivalente a Metformina HCL 850 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición a la Resolución No.2020035088 de 16 de Octubre de 2020 con el fin de que se revoque el artículo primero y en su lugar continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

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

3.1.7.15 CAPECITABINA 500MG CAPECITABINA 150MG

Expediente : 20160260
Radicado : 20191052030
No. Intención : 2019002394
Fecha : 30/01/2020
Interesado : Aurobindo Pharma Limited
Fabricante : Eugia Pharma Specialities Limited

Composición: Cada tableta contiene 500 mg de Capecitabina

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 23 SEM de 2019, numeral 3.1.7.3, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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

3.1.7.16 ATENOLOL 100 MG TABLETAS

Expediente : 19985944
Radicado : 2017186180 / 20191221591
Fecha : 12/11/2019
Interesado : WINTHROP PHARMACEUTICALS DE COLOMBIA S.A

Composición:
Cada tableta contiene 100mg de Atenolol

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 25 de 2018 SEM numeral 3.1.7.10. con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia

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

3.1.7.17 IMAVITAE® 100 mg CAPSULAS DURAS

Expediente : 20145776
Radicado : 20181106387 / 20191095113 / 20211046917
Fecha : 12/03/2021
Interesado : Galenicum Health Colombia S.A.S
Fabricante : Pabianickie Zaklady Farmaceutyczne Polfa S.A.

Composición: Cada cápsula dura contiene 100 mg de Imatinib (como Mesilato)

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición a la Resolución No. 2021006487 de 3 de Marzo de 2021 con el fin de que se revoque el artículo primero y en su lugar continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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

3.1.7.18 FEMARA 2.5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 223139
Radicado : 20191013188 / 20191221995 / 20191256665 / 20211148536 /
20211154708 / 20211050657
Fecha : 17/03/2021
Interesado : Novartis de Colombia S.A.
Fabricante : Novartis Pharma Stein A.G.

Composición: Cada comprimido contiene 2.5 mg de Letrozol

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020015460 emitido mediante Acta No. 18 de 2020 SEM numeral 3.1.7.21, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia

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

3.1.7.19 MANTIXA® 5, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20197215
Radicado : 20211025345
Fecha : 15/02/2021
Interesado : MEGALABS COLOMBIA S.A.S
Fabricante : MEGA LABS S.A.

Composición:
Cada comprimido recubierto contiene 5mg de apixaban

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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

3.1.7.20 MANTIXA® 2.5, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20197538
Radicado : 20211029636
Fecha : 19/02/2021
Interesado : MEGALABS COLOMBIA S.A.S
Fabricante : MEGA LABS S.A.

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene 2,5mg de apixaban

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo.

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

3.1.9 Modificación de dosificación y posología

3.1.9.1 ECALTA®

Expediente : 19981452
Radicado : 20201143613
Fecha : 19/08/2020
Interesado : Pfizer S.A.S / Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas

Composición:

Cada vial contiene anidulafungina 100,0 mg

Forma farmacéutica: Polvo para suspensión
Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Tratamiento de la candidemia y otras formas de infecciones severas por candida, incluyendo abscesos intra abdominales y peritonitis.

Contraindicaciones

Personas con hipersensibilidad conocida a la anidulafungina, o a cualquiera de los componentes de ecalta, u otras equinocandinas.

Precauciones y advertencias: insuficiencia hepática, embarazo, lactancia y reacciones anafilácticas

Solicitud: el Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la posología y precauciones puesto que no se encuentra concepto en Actas para el principio activo en la forma farmacéutica y concentración mencionada

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

3.1.9.2 VIMPAT® 50 mg TABLETAS VIMPAT® 100 mg TABLETAS VIMPAT® 150 mg TABLETAS VIMPAT® 200 mg TABLETAS

Expediente : 20010102 / 20010103 / 20010104 / 20010105

Radicado : 20211167877 / 20211167940 / 20211167944 / 20211167946

Fecha : 23/08/2021

Interesado : LABORATORIOS BIOPAS S.A.

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene Lacosamida 50 mg
- Cada tableta recubierta contiene Lacosamida 100 mg
- Cada tableta recubierta contiene Lacosamida 150 mg
- Cada tableta recubierta contiene Lacosamida 200 mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Nuevas indicaciones

Lacosamida se utiliza en el tratamiento de las crisis de inicio parcial en pacientes con o sin generalización secundaria con epilepsia.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Lacosamida está indicado como monoterapia en pacientes mayores de 16 años o en terapia de adición en pacientes a partir de 4 años.

Contraindicaciones:

Nuevas contraindicaciones:

Reacciones de hipersensibilidad a la lacosamida o a cualquiera de los excipientes.

Pacientes con alteraciones auriculoventriculares (bloqueo av de segundo o tercer grado).

Embarazo, lactancia, niños menores de 4 años.

Nuevas precauciones y advertencias:

Mareo: el tratamiento con lacosamida se ha asociado con mareo el cual puede incrementar la ocurrencia de lesiones de tipo accidental o caídas. Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos de realizar actividades físicas con precaución hasta que se hayan familiarizado con los efectos potenciales de este medicamento.

Ritmo y conducción cardíaca: se ha observado prolongación del intervalo pr en estudios clínicos.

Lacosamida debe utilizarse con cuidado en pacientes con potencial arritmogénico subyacente como es el caso de pacientes con problemas conocidos de conducción cardíaca o enfermedades cardíacas severas (por ejemplo, isquemia / infarto al miocardio, insuficiencia cardíaca, enfermedad cardíaca estructural o enfermedad del sistema de conducción por canales iónicos de sodio) o en pacientes tratados con medicamentos que afectan la conducción cardíaca, incluyendo antiarrítmicos y bloqueadores de canales de sodio.

En los estudios controlados con placebo de lacosamida en pacientes con epilepsia no se reportó fibrilación auricular o flutter; sin embargo, ambas situaciones se han reportado en estudios de etiqueta abierta en epilepsia y en la experiencia post-comercialización.

En la experiencia post-comercialización se ha reportado bloqueo av (incluyendo bloqueo av de segundo grado o mayor). En los pacientes con potencial arritmogénico, raramente se ha reportado taquicardia ventricular. En casos raros, estos eventos han resultado en asistolia, paro cardíaco y muerte en pacientes con potencial arritmogénico subyacente.

Se debe advertir a los pacientes sobre los síntomas de la arritmia cardíaca (por ejemplo, pulso lento, rápido o irregular, palpitaciones, falta de aliento, sensación de desorientación, desmayo). Se debe instruir a los pacientes que acudan con un médico de inmediato en caso de que aparezca alguno de estos síntomas.

En los pacientes en quienes se desarrolle una arritmia cardíaca seria, se debe discontinuar la lacosamida y se deberá realizar una evaluación clínica completa del riesgo / beneficio antes de considerar la posibilidad de reiniciar la terapia.

Ideas suicidas y trastornos del comportamiento:

Se han reportado ideas suicidas y trastornos del comportamiento en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos en diversas indicaciones. Un meta-análisis de estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos demostró un pequeño incremento en el riesgo de ideas suicidas y trastornos del comportamiento. El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento de este tipo de riesgo con lacosamida. Por lo tanto, estos pacientes deben

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



ser monitoreados para la detección de signos de ideas suicidas y trastornos del comportamiento y se debe considerar un tratamiento apropiado. Los pacientes (y sus cuidadores) deberán ser advertidos de buscar ayuda médica en caso de que se presenten signos de ideas suicidas o trastornos en el comportamiento.

Posibilidad de empeoramiento electroclínico en algunos síndromes epilépticos pediátricos específicos.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de lacosamida en pacientes pediátricos con síndromes epilépticos en los que pueden coexistir crisis focales y generalizadas.

Se recomienda precaución en el tratamiento con inhibidores potentes de cyp2c9 (p. Ej., fluconazol) y cyp3a4 (p. Ej., itraconazol, ketoconazol, ritonavir, claritromicina), los cuales pueden conducir a un incremento de la exposición sistémica a lacosamida. Tales interacciones no se han establecido in vivo pero son posibles en base a los datos in vitro.

Los inductores enzimáticos fuertes como la rifampicina o la hierba de san juan (*hypericum perforatum*) pueden reducir moderadamente la exposición sistémica a lacosamida. Por tanto, el inicio o el final del tratamiento con estos inductores enzimáticos debe hacerse con precaución.

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 / posología
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto versión Julio 2021 CCDS c2016-018 + CCDS c2017-001 + CCDS v3.0 PR234999
- Información para prescribir versión Julio 2021 CCDS c2016-018 + CCDS c2017-001 + CCDS v3.0 PR234999

Nueva dosificación

Posología y administración

Posología:

- Adultos
- Monoterapia en adultos y adolescentes mayores de 16 años
- Monoterapia inicial

Pacientes que actualmente no están recibiendo tratamiento con medicamentos antiepilépticos pueden iniciar la monoterapia con lacosamida.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La dosis inicial recomendada es de 100 mg dos veces al día (200 mg/día) la cual se debe aumentar a una dosis terapéutica de 150 mg dos veces al día (300 mg/día) después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis se puede incrementar adicionalmente en intervalos semanales en 50 mg dos veces al día (100 mg/día), hasta una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

- **Conversión a la monoterapia**

Para los pacientes que se convertirán a la monoterapia con lacosamida, la dosis inicial recomendada es de 100 mg dos veces al día (200 mg/día) la cual se debe aumentar a una dosis terapéutica de 150 mg dos veces al día (300 mg/día) después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis se puede incrementar adicionalmente en intervalos semanales en 50 mg dos veces al día (100 mg/día), hasta una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

La dosis diaria de mantenimiento recomendada se debe mantener al menos durante 3 días antes de iniciar la conversión a la monoterapia con lacosamida. Se recomienda un retiro gradual del medicamento antiepiléptico concomitante durante al menos 6 semanas. Si el paciente recibe más de un medicamento antiepiléptico, los medicamentos antiepilépticos se deben retirar de forma secuencial.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de lacosamida para la conversión simultánea a la monoterapia a partir de dos o más medicamentos antiepilépticos concomitantes.

- **Terapia de adición en adolescentes que pesen 50 Kg o más y en adultos** La dosis de inicio recomendada es de 50 mg dos veces al día, la cual deberá incrementarse a una dosis terapéutica inicial de 100 mg dos veces al día después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis de mantenimiento se puede aumentar adicionalmente en 50 mg dos veces al día cada semana, hasta una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

Inicio del tratamiento con lacosamida con una dosis de carga de lacosamida

El tratamiento con lacosamida (monoterapia inicial, conversión a la monoterapia y terapia de adición) también se puede iniciar con una única dosis de carga de 200 mg, seguida aproximadamente 12 horas más tarde por un régimen de dosis de mantenimiento de 100 mg dos veces al día (200 mg/día). En los pacientes, se puede iniciar una dosis de carga en situaciones en las que el médico determine que está garantizada la consecución rápida de la concentración plasmática de lacosamida en el estado estacionario y el efecto terapéutico. La dosis de carga debe administrarse bajo supervisión médica teniendo en cuenta el potencial para aumentar la incidencia de reacciones adversas en el Sistema Nervioso

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Central (SNC). La administración de una dosis de carga no ha sido estudiada en condiciones agudas como estado epiléptico.

Dependiendo de la respuesta y la tolerabilidad, la dosis de mantenimiento puede posteriormente incrementarse en 50 mg dos veces al día cada semana, hasta una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

Descontinuación

De acuerdo a la práctica clínica actual, en caso de que se deba descontinuar el uso de lacosamida, se recomienda que esto sea hecho gradualmente (por ejemplo, la dosis debe irse disminuyendo en 200 mg/semana).

Poblaciones Especiales

Uso en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años): No es necesario realizar reducción de las dosis en pacientes de edad avanzada. La experiencia con lacosamida en pacientes de edad avanzada con epilepsia es limitada. La depuración renal disminuida que se asocia a la edad con un aumento en los niveles del Área Bajo la Curva (ABC) debe considerarse en este tipo de pacientes.

Uso en pacientes con insuficiencia renal: En pacientes adultos y pediátricos con insuficiencia renal leve y moderada ($CLCR > 30$ mL/min) no es necesario un ajuste de la dosis. En pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más y en adultos con una insuficiencia renal leve o moderada, se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero un incremento de la dosis superior a (> 200 mg diarios) se debe realizar con precaución. En pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más y adultos con insuficiencia renal grave ($CLCR \leq 30$ mL/min) y en pacientes con enfermedad renal terminal se recomienda una dosis máxima de mantenimiento de 250 mg/día. En estos pacientes, la titulación de la dosis se debe realizar con precaución. Si está indicada una dosis de carga, en la primera semana se debe usar una dosis inicial de 100 mg seguida por un régimen de 50 mg dos veces al día. En pacientes pediátricos que pesan menos de 50 Kg con insuficiencia renal grave ($CLCR \leq 30$ mL/min) y en aquellos con enfermedad terminal se recomienda una reducción del 25% de la dosis máxima.

En todos los pacientes que requieran hemodiálisis se recomienda un suplemento de hasta el 50% de la dosis diaria dividida inmediatamente después de finalizar la hemodiálisis.

El tratamiento de los pacientes con enfermedad renal terminal debe hacerse con precaución debido a la escasa experiencia clínica y a la acumulación de un metabolito (sin actividad farmacológica conocida).

Uso en pacientes con insuficiencia hepática: Se recomienda una dosis máxima de 300 mg/día en pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más y adultos con insuficiencia hepática de leve a moderada. El ajuste de la dosis en estos pacientes debe llevarse a cabo con precaución teniendo en cuenta la coexistencia de insuficiencia renal. En adolescentes y adultos que pesan 50 Kg o más, se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero se debe realizar con precaución un incremento de la dosis superior a (> 200 mg diarios). Basándose en los datos obtenidos en adultos, en pacientes pediátricos que pesan menos

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



de 50 Kg con insuficiencia hepática de leve a moderada se debe aplicar una reducción del 25% de la dosis máxima. No se ha evaluado la farmacocinética de lacosamida en pacientes con insuficiencia hepática grave. Lacosamida se debe administrar a pacientes con insuficiencia hepática severa sólo cuando los beneficios terapéuticos compensen los posibles riesgos, la dosificación y administración necesita ser ajustada con cuidado observando los síntomas del paciente.

Pacientes pediátricos (a partir de 4 años y adolescentes que pesan menos de 50 Kg): Vimpat® no está indicado como monoterapia en pacientes pediátricos entre 4 y 16 años de edad.

Terapia de Adición

La dosis recomendada para pacientes pediátricos de 4 años a menores de 17 años de edad se incluye en la Tabla 1. En pacientes pediátricos de 4 años a menores de 17 años de edad, el régimen posológico recomendado depende del peso corporal y solo se recomienda ser administrado por vía oral. La dosis debe aumentarse en función de la respuesta clínica y la tolerabilidad, a no más de una vez por semana. Los incrementos de titulación no deben exceder a los mostrados en la Tabla 1.

La dosis en adolescentes o niños de 50 Kg o más es la misma que en adultos (ver arriba).

Tabla 1: Dosis recomendada para la vía oral pacientes pediátricos de 4 años en adelante

Edad y peso corporal	Dosis inicial	Régimen de titulación	Dosis de mantenimiento
Pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más	50 mg dos veces al día (100 mg por día)	Incrementos de 50 mg dos veces al día (100 mg por día) cada semana	Terapia de adición: 100 mg a 200 mg dos veces al día (200 mg a 400 mg por día)
Pacientes pediátricos que pesan 30 Kg o menos de 50 Kg	1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día)	Incrementos de 1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día) cada semana	Terapia de adición: 2 mg/Kg a 4 mg/Kg dos veces al día (4 mg/Kg/día a 8 mg/Kg/día)
Pacientes pediátricos que pesan 11 Kg o menos de 30 Kg	1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día)	Incrementos de 1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día) cada semana	Terapia de adición: 3 mg/Kg a 6 mg/Kg dos veces al día (6 mg/Kg/día a 12 mg/Kg/día)

Dosis de carga

No se ha estudiado la dosis de carga en niños menores de 17 años.

Sin embargo, en niños o adolescentes con un peso de 50 Kg o mayor, el tratamiento con lacosamida también se puede iniciar con una dosis de carga única por vía oral. La dosificación es la misma que en los adultos (ver arriba). Una dosis de carga se debe administrar bajo supervisión médica considerando la farmacocinética de la lacosamida (ver sección 11.2 Propiedades farmacocinéticas), y el potencial de incidencia aumentado



derivado de las reacciones adversas del SNC. La administración de una dosis de carga no se ha estudiado en condiciones agudas tales como un estado epiléptico.

Método de Administración

Vimpat® se debe administrar dos veces al día.

El tratamiento con Vimpat® se puede iniciar ya sea por vía oral o por vía endovenosa.

Vimpat® puede tomarse con o sin alimentos.

Las tabletas no deben ser partidas.

Nuevas precauciones y advertencias

Mareo: El tratamiento con lacosamida se ha asociado con mareo el cual puede incrementar la ocurrencia de lesiones de tipo accidental o caídas. Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos de realizar actividades físicas con precaución hasta que se hayan familiarizado con los efectos potenciales de este medicamento.

Ritmo y conducción cardíaca: Se ha observado prolongación del intervalo PR en estudios clínicos.

Lacosamida debe utilizarse con cuidado en pacientes con potencial arritmogénico subyacente como es el caso de pacientes con problemas conocidos de conducción cardíaca o enfermedades cardíacas severas (por ejemplo, isquemia/ infarto al miocardio, insuficiencia cardíaca, enfermedad cardíaca estructural o enfermedad del sistema de conducción por canales iónicos de sodio) o en pacientes tratados con medicamentos que afectan la conducción cardíaca, incluyendo antiarrítmicos y bloqueadores de canales de sodio.

En los estudios controlados con placebo de lacosamida en pacientes con epilepsia no se reportó fibrilación auricular o flutter; sin embargo, ambas situaciones se han reportado en estudios de etiqueta abierta en epilepsia y en la experiencia post-comercialización.

En la experiencia post-comercialización se ha reportado bloqueo AV (incluyendo bloqueo AV de segundo grado o mayor). En los pacientes con potencial arritmogénico, raramente se ha reportado taquicardia ventricular. En casos raros, estos eventos han resultado en asistolia, paro cardíaco y muerte en pacientes con potencial arritmogénico subyacente.

Se debe advertir a los pacientes sobre los síntomas de la arritmia cardíaca (por ejemplo, pulso lento, rápido o irregular, palpitaciones, falta de aliento, sensación de desorientación, desmayo). Se debe instruir a los pacientes que acudan con un médico de inmediato en caso de que aparezca alguno de estos síntomas.

En los pacientes en quienes se desarrolle una arritmia cardíaca seria, se debe discontinuar la lacosamida y se deberá realizar una evaluación clínica completa del riesgo/ beneficio antes de considerar la posibilidad de reiniciar la terapia.

Ideas suicidas y trastornos del comportamiento: Se han reportado ideas suicidas y trastornos del comportamiento en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos en diversas indicaciones. Un meta-análisis de estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos demostró un pequeño incremento en el riesgo de

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



ideas suicidas y trastornos del comportamiento. El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento de este tipo de riesgo con lacosamida. Por lo tanto, estos pacientes deben ser monitoreados para la detección de signos de ideas suicidas y trastornos del comportamiento y se debe considerar un tratamiento apropiado. Los pacientes (y sus cuidadores) deberán ser advertidos de buscar ayuda médica en caso de que se presenten signos de ideas suicidas o trastornos en el comportamiento.

Posibilidad de empeoramiento electro-clínico en algunos síndromes epilépticos pediátricos específicos: No se ha establecido la seguridad y eficacia de lacosamida en pacientes pediátricos con síndromes epilépticos en los que pueden coexistir crisis focales y generalizadas.

Nuevas Reacciones Adversas

Estudios clínicos

- Panorama General

Con base en el análisis del conjunto de datos de los estudios clínicos controlados en la terapia de adición con placebo en 1,855 pacientes con crisis de inicio parcial, las reacciones adversas más frecuentemente reportadas (> 10%) en los pacientes tratados con lacosamida fueron mareo y cefalea. Estas por lo general se presentaron con una intensidad de leve a moderada. Algunas de ellas estaban relacionadas con la dosis administrada y mejoraron al reducir la dosis. La incidencia y severidad de las reacciones adversas relacionadas al SNC y al tracto gastrointestinal generalmente disminuyeron con el tiempo.

En todos estos estudios controlados, la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 15.1% para los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 5.5% para los pacientes aleatorizados a placebo. La reacción adversa más común que resultó en discontinuación del tratamiento con lacosamida fue el mareo.

El perfil de seguridad de lacosamida reportado en el estudio clínico de la conversión a la monoterapia fue similar al perfil de seguridad reportado de los estudios clínicos combinados controlados con placebo en la terapia de adición. La tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 16.2% para los pacientes asignados aleatoriamente a lacosamida a las dosis recomendadas de 300 y 400 mg/día. La reacción adversa más común que dio lugar a la suspensión de la terapia con lacosamida fue el mareo. El mareo, dolor de cabeza, náusea, somnolencia y fatiga fueron todos reportados con incidencias menores durante la fase de retiro del medicamento antiepiléptico y la fase de monoterapia en comparación con la fase de titulación.

Con base en el análisis de los datos de un estudio clínico de no-inferioridad de la monoterapia, el cual compara lacosamida con carbamazepina de Liberación Controlada (LC), las reacciones adversas más comunes para lacosamida fueron dolor de cabeza y mareo. La tasa de discontinuación debida a las reacciones adversas fue del 10.6% para

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 15.6% para los pacientes aleatorizados a carbamazepina LC.

- Listado de Reacciones Adversas

La siguiente lista muestra las frecuencias de reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas, las cuales han sido reportadas en los estudios clínicos. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: Muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$). Dentro de cada uno de los grupos de frecuencia, los efectos no deseables se presentan en orden decreciente de seriedad.

- Trastornos del sistema inmune.

Poco frecuente: Reacciones de hipersensibilidad al medicamento.

- Trastornos psiquiátricos.

Frecuente: Depresión, estado de confusión, insomnio.

Poco frecuente: Intento de suicidio, ideación suicida, trastorno psicótico, alucinación, agresión, agitación, estado de euforia.

- Trastornos del sistema nervioso.

Muy frecuente: Mareo, cefalea.

Frecuente: Nistagmo, trastornos del balance, trastornos de la memoria, temblor, somnolencia, disartria, hipoestesia, parestesia.

Poco frecuente: Síncope, trastornos cognitivos, coordinación anormal, trastornos de la atención.

- Trastornos oftalmológicos.

Muy frecuente: Diplopía. visión borrosa.

- Trastornos del oído y el laberinto.

Frecuente: Vértigo, tinnitus.

- Trastornos cardíacos.

Poco frecuente: Bloqueo auriculoventricular, bradicardia.

- Trastornos del tracto gastrointestinal.

Frecuente: Náusea, vómito, constipación, flatulencia, dispepsia, boca seca, diarrea.

- Trastornos hepatobiliares.

Poco frecuente: Resultados anormales en las pruebas de la función hepática.

- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo.

Frecuente: Prurito, dermatitis (sarpullido).

Poco frecuente: Urticaria.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Trastornos de los tejidos músculo esquelético y conectivo.
Poco frecuente: Espasmos musculares.

- Trastornos generales y condiciones del sitio de administración.
Frecuente: Alteraciones de la marcha, astenia, fatiga, irritabilidad.
Poco frecuente: Sensación de embriaguez.

- Lesiones, envenenamiento y complicaciones de los procedimientos.
Frecuente: Caídas, laceraciones en la piel, contusión.

- Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

El uso de lacosamida está asociado con incrementos en el intervalo PR relacionados con las dosis. Pueden presentarse reacciones adversas asociadas a la prolongación del intervalo PR (por ejemplo, bloqueo aurículo ventricular, síncope, bradicardia). En estudios clínicos adjuntos en pacientes con epilepsia la incidencia de la tasa de bloqueo AV de primer grado es poco frecuente, 0.7%, 0.6%, 0.5% y 0% para Vimpat® 200 mg, 400 mg, 600 mg o placebo respectivamente. No se observó bloqueo AV de segundo grado o mayor en pacientes con epilepsia tratados con lacosamida.

La tasa de incidencia de síncope en un conjunto de estudios clínicos combinados de terapia de adición es poco común y no difiere entre pacientes (n = 1,307) con epilepsia tratados con lacosamida (0.2%) y pacientes con epilepsia (n = 548) tratados con placebo (0.4%). En el estudio clínico de monoterapia que compara lacosamida con la carbamazepina LC, el síncope se reportó en 7/444 (1.6%) de los pacientes con lacosamida y en 1/442 (0.2%) de los pacientes con carbamazepina LC.

En los estudios clínicos a corto plazo de lacosamida en pacientes con epilepsia, no se presentaron casos de fibrilación arterial o flutter; sin embargo, ambos han sido reportados en los ensayos de epilepsia de etiqueta abierta.

Se han observado anormalidades en los resultados de pruebas de la función hepática en estudios placebo-controlados con lacosamida en pacientes adultos con crisis de inicio parcial, quienes estaban tomando de 1 a 3 medicamentos antiepilépticos concomitantes. Se reportaron aumentos de la ALT en el 0.5% (6/1307) de los pacientes tratados con lacosamida y en el 1.1% (6/548) de los pacientes tratados con placebo.

- Administración de la dosis de carga

La incidencia de reacciones adversas en el SNC, tales como mareo, puede ser mayor después de una dosis de carga.

- Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

En el estudio de monoterapia que compara lacosamida con carbamazepina LC, el perfil de seguridad de lacosamida en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad), parece ser

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



similar al observado en pacientes con menos de 65 años de edad. Sin embargo, se ha reportado una incidencia mayor (diferencia $\geq 5\%$) de caídas, diarrea y temblor en pacientes geriátricos en comparación con pacientes adultos más jóvenes.

Experiencia post-comercialización

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y mencionadas anteriormente, las siguientes reacciones adversas han sido reportadas en la experiencia post-comercialización. Los datos son insuficientes para respaldar un estimado de su incidencia en la población que va a ser tratada.

- Trastornos del sistema linfático y circulatorio. Agranulocitosis.
- Trastornos del sistema inmune.
Reacciones de hipersensibilidad al medicamento. Se han reportado reacciones de hipersensibilidad en múltiples órganos (también conocidas como Reacción al Medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS) en pacientes tratados con algunos agentes antiepilépticos.
Estas reacciones son de expresión variable pero normalmente se presentan con fiebre y enrojecimiento y se pueden asociar con la participación de diferentes órganos o sistemas. Raramente se han reportado casos potenciales con lacosamida y si se sospecha de hipersensibilidad en varios órganos, se debe suspender el uso de lacosamida.
- Trastornos del sistema nervioso.
Discinesia, crisis: Se han informado muy pocos casos de empeoramiento de las crisis (incluida la aparición del estado epiléptico).
- Trastornos cardíacos.
Taquicardia ventricular, aleteo o fibrilación auricular.
- Trastornos hepatobiliares.
Incremento en las enzimas hepáticas ($> 2x$ LSN).
- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo.
Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema.

Población pediátrica

En estudios controlados con placebo y en estudios abiertos ($n = 408$) de terapia de adición en niños a partir de 4 años de edad, el perfil de seguridad de lacosamida fue coherente con el perfil de seguridad observado en adultos, aunque se aumentó la frecuencia de algunas reacciones adversas (somnolencia, vómitos y convulsiones) y en pacientes pediátricos se notificaron reacciones adversas adicionales (nasofaringitis, pirexia, faringitis, disminución del apetito, letargo y conducta anormal): nasofaringitis (15.7 %), vómitos (14.7 %),

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



somnolencia (14.0 %), mareo (13.5 %), pirexia (13.0 %), convulsiones (7.8 %), disminución del apetito (5.9 %), faringitis (4.7 %), letargo (2.7 %) y conducta anormal (1.7 %).

Un total del 67.8 % de los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 58.1 % de los pacientes aleatorizados a placebo notificaron, como mínimo, 1 reacción adversa.

El comportamiento y las funciones cognitivas y emocionales se determinaron mediante los cuestionarios Achenbach CBCL y BRIEF que se aplicaron en el momento inicial y a lo largo de todos los estudios y fueron principalmente estables durante el transcurso de los ensayos clínicos.

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos

Lacosamida debe emplearse con precaución en pacientes que están recibiendo tratamiento con otros medicamentos que se saben están asociados con prolongación del PR (incluyendo medicamentos antiepilépticos bloqueadores de canales de sodio) y en pacientes tratados con medicamentos antiarrítmicos. Sin embargo, un análisis de subgrupo en estudios clínicos no identificó un incremento en la magnitud de la prolongación de PR en pacientes con administración concomitante de carbamazepina o lamotrigina.

Datos *in vitro*

En general los datos sugieren que lacosamida tiene un bajo potencial de interacción.

Los estudios de metabolismo *in vitro* indican que lacosamida no induce la actividad enzimática de medicamentos que son metabolizados por el citocromo P450 y las isoformas CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 y 3A4. Lacosamida no inhibió al CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4/5 a las concentraciones plasmáticas observadas en los estudios clínicos.

Los datos *in vitro* sugieren que lacosamida tiene potencial de inhibir al CYP2C19 a concentraciones terapéuticas. Lacosamida no fue un sustrato o un inhibidor para la glicoproteína P.

Datos *in vivo*

Los datos clínicos indican que lacosamida no inhibe ni induce el CYP2C19 y 3A4. Además, un estudio de interacción con omeprazol (inhibidor CYP2C19) no mostró ningún cambio clínicamente relevante en las concentraciones de lacosamida en plasma ni un efecto inhibitorio en la farmacocinética del omeprazol.

Se recomienda precaución en el tratamiento con inhibidores potentes de CYP2C9 (p. ej., fluconazol) y CYP3A4 (p. ej., itraconazol, ketoconazol, ritonavir, claritromicina), los cuales pueden conducir a un incremento de la exposición sistémica a lacosamida. Tales interacciones no se han establecido *in vivo* pero son posibles en base a los datos *in vitro*.

Los inductores enzimáticos fuertes como la rifampicina o la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden reducir moderadamente la exposición sistémica a lacosamida. Por tanto, el inicio o el final del tratamiento con estos inductores enzimáticos debe hacerse con precaución.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Medicamentos antiepilépticos

En los estudios clínicos de interacción, lacosamida (400 mg/día) no afectó en forma significativa las concentraciones plasmáticas de carbamazepina (400 mg/día) ni de ácido valproico (600 mg/día). Las concentraciones plasmáticas de lacosamida tampoco se vieron afectadas por carbamazepina ni por ácido valproico.

En los estudios clínicos controlados con placebo, en pacientes con crisis parciales mostraron que las concentraciones plasmáticas en estado estable de levetiracetam, carbamazepina, epóxido de carbamazepina, lamotrigina, topiramato, derivado monohidroxi (MHD) de oxcarbazepina, fenitoína, ácido valproico, fenobarbital, gabapentina, clonazepam y zonisamida no se vieron afectadas por la ingesta concomitante de lacosamida a ninguna dosis.

Análisis poblacionales de farmacocinética en diferentes grupos de edad estimó que el tratamiento concomitante con otros fármacos antiepilépticos conocidos como inductores de enzimas (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, a diferentes dosis) disminuyó en general la exposición sistémica de lacosamida en cerca del 25%.

Anticonceptivos orales

En un estudio clínico de interacción no hubo una interacción clínicamente significativa entre lacosamida (400 mg/día) y los anticonceptivos orales con etinilestradiol (0.03 mg) y levonorgestrel (0.15 mg). Las concentraciones de progesterona no se vieron afectadas cuando se co-administró este medicamento.

Otros

Los estudios clínicos de interacción mostraron que lacosamida (400 mg/día) no tuvo efecto sobre la farmacocinética de digoxina (0.5 mg una vez al día). No existe interacción clínicamente relevante entre lacosamida (400 mg/día) y metformina (500 mg tres veces al día).

Omeprazol (40 mg una vez al día) incrementó el ABC de lacosamida en un 19% (300 mg, una sola dosis) y dentro del intervalo de bioequivalencia aceptado. Por lo tanto, este efecto no se considera clínicamente significativo. Lacosamida (600 mg/día) no afectó la farmacocinética de una dosis única de omeprazol (40 mg).

La co-administración de warfarina con lacosamida no provoca un cambio clínicamente relevante en los efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de la warfarina.

Unión a proteínas

Lacosamida tiene una baja unión a proteínas de menos del 15%. Por lo tanto, las interacciones clínicamente relevantes con otros medicamentos a través de la competencia por sitios de unión a proteínas se consideran poco probables.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

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

3.1.9.3 VIMPAT® 10 MG/ML SOLUCION ORAL

Expediente : 20036706
Radicado : 20211167769
Fecha : 23/08/2021
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:
Cada 100 mL de solución oral contiene Lacosamida 1000.00 mg

Forma farmacéutica: solución oral

Indicaciones

Nuevas indicaciones:

Vimpat® se utiliza en el tratamiento de las crisis de inicio parcial en pacientes con o sin generalización secundaria con epilepsia.

Vimpat® está indicado como monoterapia en pacientes mayores de 16 años o en terapia de adición en pacientes a partir de 4 años.

Contraindicaciones

Reacciones de hipersensibilidad a la lacosamida o a cualquiera de los excipientes.
Pacientes con alteraciones auriculoventriculares (bloqueo av de segundo o tercer grado).
Embarazo, lactancia, niños menores de 4 años.

Precauciones o advertencias

Mareo: el tratamiento con lacosamida se ha asociado con mareo el cual puede incrementar la ocurrencia de lesiones de tipo accidental o caídas. Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos de realizar actividades físicas con precaución hasta que se hayan familiarizado con los efectos potenciales de este medicamento.

Ritmo y conducción cardíaca: se ha observado prolongación del intervalo pr en estudios clínicos.

Lacosamida debe utilizarse con cuidado en pacientes con potencial arritmogénico subyacente como es el caso de pacientes con problemas conocidos de conducción

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

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





cardíaca o enfermedades cardíacas severas (por ejemplo, isquemia / infarto al miocardio, insuficiencia cardíaca, enfermedad cardíaca estructural o enfermedad del sistema de conducción por canales iónicos de sodio) o en pacientes tratados con medicamentos que afectan la conducción cardíaca, incluyendo antiarrítmicos y bloqueadores de canales de sodio.

En los estudios controlados con placebo de lacosamida en pacientes con epilepsia no se reportó fibrilación auricular o flutter; sin embargo, ambas situaciones se han reportado en estudios de etiqueta abierta en epilepsia y en la experiencia post-comercialización.

En la experiencia post-comercialización se ha reportado bloqueo av (incluyendo bloqueo av de segundo grado o mayor). En los pacientes con potencial arritmogénico, raramente se ha reportado taquicardia ventricular. En casos raros, estos eventos han resultado en asistolia, paro cardíaco y muerte en pacientes con potencial arritmogénico subyacente.

Se debe advertir a los pacientes sobre los síntomas de la arritmia cardíaca (por ejemplo, pulso lento, rápido o irregular, palpitaciones, falta de aliento, sensación de desorientación, desmayo). Se debe instruir a los pacientes que acudan con un médico de inmediato en caso de que aparezca alguno de estos síntomas.

En los pacientes en quienes se desarrolle una arritmia cardíaca seria, se debe discontinuar la lacosamida y se deberá realizar una evaluación clínica completa del riesgo / beneficio antes de considerar la posibilidad de reiniciar la terapia.

Ideas suicidas y trastornos del comportamiento: se han reportado ideas suicidas y trastornos del comportamiento en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos en diversas indicaciones. Un meta-análisis de estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos demostró un pequeño incremento en el riesgo de ideas suicidas y trastornos del comportamiento.

El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento de este tipo de riesgo con lacosamida. Por lo tanto, estos pacientes deben ser monitoreados para la detección de signos de ideas suicidas y trastornos del comportamiento y se debe considerar un tratamiento apropiado. Los pacientes (y sus cuidadores) deberán ser advertidos de buscar ayuda médica en caso de que se presenten signos de ideas suicidas o trastornos en el comportamiento.

Lacosamida solución oral contiene:

" sorbitol (un tipo de azúcar). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

" sodio. Una marca de graduación de la solución oral (5 ml) contiene 0.31 mmol (o 7.09 mg) de sodio, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



" un componente llamado metilparahidroxibenzoato de sodio (e219) que puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retrasadas).

" aspartame (e951), una fuente de fenilalanina. Esta sustancia puede ser perjudicial para las personas con fenilcetonuria (una enfermedad metabólica). Posibilidad de empeoramiento electro-clínico en algunos síndromes epilépticos pediátricos específicos. No se ha establecido la seguridad y eficacia de lacosamida en pacientes pediátricos con síndromes epilépticos en los que pueden coexistir crisis focales y generalizadas.

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 / posología
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión Julio 2021 CCDS c2016-018 + CCDS c2017-001 + CCDS v3.0 PR234999 + PR257419 allegado mediante radicado No. 20211167769
- Información para prescribir Versión Julio 2021 CCDS c2016-018 + CCDS c2017-001 + CCDS v3.0 PR234999 + PR257419 allegado mediante radicado No. 20211167769

Nueva dosificación

Posología y administración

Posología:

- Adultos
- Monoterapia en adultos y adolescentes mayores de 16 años

Monoterapia inicial

Pacientes que actualmente no están recibiendo tratamiento con medicamentos antiepilépticos pueden iniciar la monoterapia con lacosamida.

La dosis inicial recomendada es de 100 mg dos veces al día (200 mg/día) la cual se debe aumentar a una dosis terapéutica de 150 mg dos veces al día (300 mg/día) después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis se puede incrementar adicionalmente en intervalos semanales en 50 mg dos veces al día (100 mg/día), hasta una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

La dosis diaria de mantenimiento recomendada se debe mantener al menos durante 3 días antes de iniciar la conversión a la monoterapia con lacosamida.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Se recomienda un retiro gradual del medicamento antiepiléptico concomitante durante al menos 6 semanas. Si el paciente recibe más de un medicamento antiepiléptico, los medicamentos antiepilépticos se deben retirar de forma secuencial.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de lacosamida para la conversión simultánea a la monoterapia a partir de dos o más medicamentos antiepilépticos concomitantes.

- Terapia de adición en adolescentes que pesan 50 Kg o más y en adultos La dosis de inicio recomendada es de 50 mg dos veces al día, la cual deberá incrementarse a una dosis terapéutica inicial de 100 mg dos veces al día después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis de mantenimiento se puede aumentar adicionalmente en 50 mg dos veces al día cada semana, hasta una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

Inicio del tratamiento con lacosamida con una dosis de carga

El tratamiento con lacosamida (monoterapia inicial, conversión a la monoterapia y terapia de adición) también se puede iniciar con una única dosis de carga de 200 mg, seguida aproximadamente 12 horas más tarde por un régimen de dosis de mantenimiento de 100 mg dos veces al día (200 mg/día). En los pacientes, se puede iniciar una dosis de carga en situaciones en las que el médico determine que está garantizada la consecución rápida de la concentración plasmática de lacosamida en el estado estacionario y el efecto terapéutico. La dosis de carga debe administrarse bajo supervisión médica teniendo en cuenta el potencial para aumentar la incidencia de reacciones adversas en el Sistema Nervioso Central (SNC). La administración de una dosis de carga no ha sido estudiada en condiciones agudas como estado epiléptico.

Dependiendo de la respuesta y la tolerabilidad, la dosis de mantenimiento puede posteriormente incrementarse en 50 mg dos veces al día cada semana, hasta una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

Descontinuación

De acuerdo a la práctica clínica actual, en caso de que se deba descontinuar el uso de lacosamida, se recomienda que esto sea hecho gradualmente (por ejemplo, la dosis debe irse disminuyendo en 200 mg/semana).

Poblaciones Especiales

Uso en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años): No es necesario realizar reducción de las dosis en pacientes de edad avanzada. La experiencia con lacosamida en pacientes de edad avanzada con epilepsia es limitada. La depuración renal disminuida que se asocia a la edad con un aumento en los niveles del Área Bajo la Curva (ABC) debe considerarse en este tipo de pacientes.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Uso en pacientes con insuficiencia renal: En pacientes adultos y pediátricos con insuficiencia renal leve y moderada ($\text{CLCR} > 30 \text{ mL/min}$) no es necesario un ajuste de la dosis. En pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más y en adultos con una insuficiencia renal leve o moderada, se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero un incremento de la dosis superior a ($> 200 \text{ mg}$ diarios) se debe realizar con precaución. En pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más y adultos con insuficiencia renal grave ($\text{CLCR} \leq 30 \text{ mL/min}$) y en pacientes con enfermedad renal terminal se recomienda una dosis máxima de mantenimiento de 250 mg/día. En estos pacientes, la titulación de la dosis se debe realizar con precaución. Si está indicada una dosis de carga, en la primera semana se debe usar una dosis inicial de 100 mg seguida por un régimen de 50 mg dos veces al día.

En pacientes pediátricos que pesan menos de 50 Kg con insuficiencia renal grave ($\text{CLCR} \leq 30 \text{ mL/min}$) y en aquellos con enfermedad terminal se recomienda una reducción del 25% de la dosis máxima.

En todos los pacientes que requieran hemodiálisis se recomienda un suplemento de hasta el 50% de la dosis diaria dividida inmediatamente después de finalizar la hemodiálisis.

El tratamiento de los pacientes con enfermedad renal terminal debe hacerse con precaución debido a la escasa experiencia clínica y a la acumulación de un metabolito (sin actividad farmacológica conocida).

Uso en pacientes con insuficiencia hepática: Se recomienda una dosis máxima de 300 mg/día en pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más y adultos con insuficiencia hepática de leve a moderada. El ajuste de la dosis en estos pacientes debe llevarse a cabo con precaución teniendo en cuenta la coexistencia de insuficiencia renal. En adolescentes y adultos que pesan 50 Kg o más, se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero se debe realizar con precaución un incremento de la dosis superior a ($> 200 \text{ mg}$ diarios). Basándose en los datos obtenidos en adultos, en pacientes pediátricos que pesan menos de 50 Kg con insuficiencia hepática de leve a moderada se debe aplicar una reducción del 25% de la dosis máxima.

No se ha evaluado la farmacocinética de lacosamida en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Lacosamida se debe administrar a pacientes con insuficiencia hepática severa sólo cuando los beneficios terapéuticos compensen los posibles riesgos, la dosificación y administración necesita ser ajustada con cuidado observando los síntomas del paciente.

Pacientes pediátricos (a partir de 4 años y adolescentes que pesan menos de 50 Kg): Vimpat® no está indicado como monoterapia en pacientes pediátricos entre 4 y 16 años de edad

Terapia de Adición

La dosis recomendada para pacientes pediátricos de 4 años o adolescentes que pesan menos de 50 Kg se incluye en la Tabla 1. En pacientes pediátricos, el régimen posológico recomendado depende del peso corporal y solo se recomienda ser administrado por vía oral. La dosis debe aumentarse en función de la respuesta clínica y la tolerabilidad, a no

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



más de una vez por semana. Los incrementos de titulación no deben exceder a los mostrados en la Tabla 1.

La dosis en adolescentes y niños de 50 Kg o más es la misma que en adultos.

Tabla 1: Dosis recomendada para pacientes pediátricos de 4 años en adelante

Edad y peso corporal	Dosis inicial	Régimen de titulación	Dosis de mantenimiento
Pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más	50 mg dos veces al día (100 mg por día)	Incrementos de 50 mg dos veces al día (100 mg por día) cada semana	Terapia de adición: 100 mg a 200 mg dos veces al día (200 mg a 400 mg por día)
Pacientes pediátricos que pesan 30 Kg o menos de 50 Kg	1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día)	Incrementos de 1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día) cada semana	Terapia de adición: 2 mg/Kg a 4 mg/Kg dos veces al día (4 mg/Kg/día a 8 mg/Kg/día)
Pacientes pediátricos que pesan 11 Kg o menos de 30 Kg	1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día)	Incrementos de 1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día) cada semana	Terapia de adición: 3 mg/Kg a 6 mg/Kg dos veces al día (6 mg/Kg/día a 12 mg/Kg/día)

La solución para infusión de Vimpat® está indicada para el tratamiento de las crisis de inicio parcial solo en pacientes adultos (de 17 años de edad y mayores).

Dosis de carga

No se ha estudiado la dosis de carga en niños.

Sin embargo, en niños o adolescentes con un peso de 50 Kg o mayor, el tratamiento con lacosamida también se puede iniciar con una dosis de carga única. La dosificación es la misma que en los adultos (ver arriba). Una dosis de carga se debe administrar bajo supervisión médica considerando la farmacocinética de la lacosamida (ver sección 11.2 Propiedades farmacocinéticas), y el potencial de incidencia aumentado derivado de las reacciones adversas del SNC. La administración de una dosis de carga no se ha estudiado en condiciones agudas tales como un estado epiléptico.

3.3 Método de Administración

Vimpat® se debe administrar dos veces al día.

El tratamiento con Vimpat® se puede iniciar ya sea por vía oral o por vía endovenosa.

Vimpat® puede tomarse con o sin alimentos.

Lacosamida solución oral viene con una copa dosificadora con marcas graduadas, una jeringa para uso oral de 10 mL con un adaptador e instrucciones para su uso.

Copa dosificadora (para niños a partir de 4 años de edad y adolescentes que pesan 50 Kg o más y adultos).

Cada marca de graduación (5 mL) de la copa dosificadora equivale a 50 mg de lacosamida.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Jeringa para uso oral (de 10 mL con marcas de graduación cada 0.25 mL) con un adaptador (para niños a partir de 4 años de edad y adolescentes que pesan menos de 50 Kg).

Una jeringa para uso oral llena (10 mL) corresponde a 100 mg de lacosamida. El volumen extraíble mínimo es 1 mL, que corresponde a 10 mg de lacosamida. A partir de la marca de graduación de 1 mL, cada marca corresponde a 0.25 mL, que son 2.5 mg de lacosamida.

Nuevas precauciones o advertencias

Mareo: El tratamiento con lacosamida se ha asociado con mareo el cual puede incrementar la ocurrencia de lesiones de tipo accidental o caídas. Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos de realizar actividades físicas con precaución hasta que se hayan familiarizado con los efectos potenciales de este medicamento.

Ritmo y conducción cardíaca: Se ha observado prolongación del intervalo PR en estudios clínicos.

Lacosamida debe utilizarse con cuidado en pacientes con potencial arritmogénico subyacente como es el caso de pacientes con problemas conocidos de conducción cardíaca o enfermedades cardíacas severas (por ejemplo, isquemia/ infarto al miocardio, insuficiencia cardíaca, enfermedad cardíaca estructural o enfermedad del sistema de conducción por canales iónicos de sodio) o en pacientes tratados con medicamentos que afectan la conducción cardíaca, incluyendo antiarrítmicos y bloqueadores de canales de sodio.

En los estudios controlados con placebo de lacosamida en pacientes con epilepsia no se reportó fibrilación auricular o flutter; sin embargo, ambas situaciones se han reportado en estudios de etiqueta abierta en epilepsia y en la experiencia post-comercialización.

En la experiencia post-comercialización se ha reportado bloqueo AV (incluyendo bloqueo AV de segundo grado o mayor). En los pacientes con potencial arritmogénico, raramente se ha reportado taquicardia ventricular. En casos raros, estos eventos han resultado en asistolia, paro cardíaco y muerte en pacientes con potencial arritmogénico subyacente.

Se debe advertir a los pacientes sobre los síntomas de la arritmia cardíaca (por ejemplo, pulso lento, rápido o irregular, palpitaciones, falta de aliento, sensación de desorientación, desmayo). Se debe instruir a los pacientes que acudan con un médico de inmediato en caso de que aparezca alguno de estos síntomas. En los pacientes en quienes se desarrolle una arritmia cardíaca seria, se debe discontinuar la lacosamida y se deberá realizar una evaluación clínica completa del riesgo/ beneficio antes de considerar la posibilidad de reiniciar la terapia.

Ideas suicidas y trastornos del comportamiento: Se han reportado ideas suicidas y trastornos del comportamiento en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos en diversas indicaciones. Un meta-análisis de estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos demostró un pequeño incremento en el riesgo de ideas suicidas y trastornos del comportamiento. El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento de este tipo de riesgo con lacosamida. Por lo tanto, estos pacientes deben ser monitoreados para la detección de signos de ideas suicidas y trastornos del comportamiento y se debe

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



considerar un tratamiento apropiado. Los pacientes (y sus cuidadores) deberán ser advertidos de buscar ayuda médica en caso de que se presenten signos de ideas suicidas o trastornos en el comportamiento.

Lacosamida solución oral contiene: Excipientes que pueden causar intolerancia. Vimpat® solución oral puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retrasadas) porque contiene metil parahidroxibenzoato de sodio (E219). Vimpat® solución oral contiene sorbitol (E420). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento. El sorbitol puede causar molestias gastrointestinales y un efecto laxante leve. Vimpat solución oral contiene aspartame (E951), una fuente de fenilalanina, lo cual puede ser perjudicial para personas con fenilcetonuria.

Vimpat solución oral contiene propilenglicol (E1520). Contenido en sodio:

Vimpat solución oral contiene 1.42 mg de sodio por mL, que equivalen al 0.07 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para un adulto.

Contenido de potasio:

Este medicamento contiene potasio, menos de 1 mmol (39 mg) por 60 mL, es decir, es esencialmente "libre de potasio".

Posibilidad de empeoramiento electro-clínico en algunos síndromes epilépticos pediátricos específicos: No se ha establecido la seguridad y eficacia de lacosamida en pacientes pediátricos con síndromes epilépticos en los que pueden coexistir crisis focales y generalizadas.

Nuevas Reacciones Adversas

Estudios clínicos

- Panorama General

Con base en el análisis del conjunto de datos de los estudios clínicos controlados en la terapia de adición con placebo en 1,855 pacientes con crisis de inicio parcial, las reacciones adversas más frecuentemente reportadas (> 10%) en los pacientes tratados con lacosamida fueron mareo y cefalea. Estas por lo general se presentaron con una intensidad de leve a moderada. Algunas de ellas estaban relacionadas con la dosis administrada y mejoraron al reducir la dosis. La incidencia y severidad de las reacciones adversas relacionadas al SNC y al tracto gastrointestinal generalmente disminuyeron con el tiempo.

En todos estos estudios controlados, la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 15.1% para los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 5.5% para los pacientes aleatorizados a placebo. La reacción adversa más común que resultó en discontinuación del tratamiento con lacosamida fue el mareo.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



El perfil de seguridad de lacosamida reportado en el estudio clínico de la conversión a la monoterapia fue similar al perfil de seguridad reportado de los estudios clínicos combinados controlados con placebo en la terapia de adición. La tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 16.2% para los pacientes asignados aleatoriamente a lacosamida a las dosis recomendadas de 300 y 400 mg/día. La reacción adversa más común que dio lugar a la suspensión de la terapia con lacosamida fue el mareo. El mareo, dolor de cabeza, náusea, somnolencia y fatiga fueron todos reportados con incidencias menores durante la fase de retiro del medicamento antiepiléptico y la fase de monoterapia en comparación con la fase de titulación.

Con base en el análisis de los datos de un estudio clínico de no-inferioridad de la monoterapia, el cual compara lacosamida con carbamazepina de Liberación Controlada (LC), las reacciones adversas más comunes para lacosamida fueron dolor de cabeza y mareo. La tasa de discontinuación debida a las reacciones adversas fue del 10.6% para los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 15.6% para los pacientes aleatorizados a carbamazepina LC.

- **Listado de Reacciones Adversas**

La siguiente lista muestra las frecuencias de reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas, las cuales han sido reportadas en los estudios clínicos. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: Muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$). Dentro de cada uno de los grupos de frecuencia, los efectos no deseables se presentan en orden decreciente de seriedad.

- **Trastornos del sistema inmune.**
Poco frecuente: Reacciones de hipersensibilidad al medicamento.
- **Trastornos psiquiátricos.**
Frecuente: Depresión, estado de confusión, insomnio.
Poco frecuente: Intento de suicidio, ideación suicida, trastorno psicótico, alucinación, agresión, agitación, estado de euforia.
- **Trastornos del sistema nervioso.**
Muy frecuente: Mareo, cefalea.
Frecuente: Nistagmo, trastornos del balance, trastornos de la memoria, temblor, somnolencia, disartria, hipoestesia, parestesia.
Poco frecuente: Síncope, trastornos cognitivos, coordinación anormal, trastornos de la atención.
- **Trastornos oftalmológicos.**
Frecuente: Diplopía, visión borrosa.
- **Trastornos del oído y el laberinto.**
Frecuente: Vértigo, tinnitus.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Trastornos cardíacos.
Poco frecuente: Bloqueo auriculoventricular, bradicardia.
 - Trastornos del tracto gastrointestinal.
Frecuente: Náusea, vómito, constipación, flatulencia, dispepsia, boca seca, diarrea.
 - Trastornos hepatobiliares.
Poco frecuente: Resultados anormales en las pruebas de la función hepática.
 - Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo.
Frecuente: Prurito, dermatitis (sarpullido). Poco frecuente: Urticaria.
 - Trastornos de los tejidos músculo esquelético y conectivo.
Poco frecuente: Espasmos musculares.
 - Trastornos generales y condiciones del sitio de administración.
Frecuente: Alteraciones de la marcha, astenia, fatiga, irritabilidad. Poco frecuente: Sensación de embriaguez.
 - Lesiones, envenenamiento y complicaciones de los procedimientos.
Frecuente: Caídas, laceraciones en la piel, contusión.
- Descripción de las reacciones adversas seleccionadas
El uso de lacosamida está asociado con incrementos en el intervalo PR relacionados con las dosis. Pueden presentarse reacciones adversas asociadas a la prolongación del intervalo PR (por ejemplo, bloqueo aurículo ventricular, síncope, bradicardia). En estudios clínicos adjuntos en pacientes con epilepsia la incidencia de la tasa de bloqueo AV de primer grado es poco frecuente, 0.7%, 0.6%, 0.5% y 0% para Vimpat® 200 mg, 400 mg, 600 mg o placebo respectivamente. No se observó bloqueo AV de segundo grado o mayor en pacientes con epilepsia tratados con lacosamida.

La tasa de incidencia de síncope en un conjunto de estudios clínicos combinados de terapia de adición es poco común y no difiere entre pacientes (n = 1,307) con epilepsia tratados con lacosamida (0.2%) y pacientes con epilepsia (n = 548) tratados con placebo (0.4%). En el estudio clínico de monoterapia que compara lacosamida con la carbamazepina LC, el síncope se reportó en 7/444 (1.6%) de los pacientes con lacosamida y en 1/442 (0.2%) de los pacientes con carbamazepina LC.

En los estudios clínicos a corto plazo de lacosamida en pacientes con epilepsia, no se presentaron casos de fibrilación auricular o flutter; sin embargo, ambos han sido reportados en los ensayos de epilepsia de etiqueta abierta.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Se han observado anomalías en los resultados de pruebas de la función hepática en estudios placebo-controlados con lacosamida en pacientes adultos con crisis de inicio parcial, quienes estaban tomando de 1 a 3 medicamentos antiepilépticos concomitantes. Se reportaron aumentos de la ALT en el 0.5% (6/1307) de los pacientes tratados con lacosamida y en el 1.1% (6/548) de los pacientes tratados con placebo.

- Administración de la dosis de carga

La incidencia de reacciones adversas en el SNC, tales como mareo, puede ser mayor después de una dosis de carga.

- Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

En el estudio de monoterapia que compara lacosamida con carbamazepina LC, el perfil de seguridad de lacosamida en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad), parece ser similar al observado en pacientes con menos de 65 años de edad. Sin embargo, se ha reportado una incidencia mayor (diferencia $\geq 5\%$) de caídas, diarrea y temblor en pacientes geriátricos en comparación con pacientes adultos más jóvenes.

Experiencia post-comercialización

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y mencionadas anteriormente, las siguientes reacciones adversas han sido reportadas en la experiencia post-comercialización. Los datos son insuficientes para respaldar un estimado de su incidencia en la población que va a ser tratada.

- Trastornos del sistema linfático y circulatorio. Agranulocitosis.

- Trastornos del sistema inmune.

Reacciones de hipersensibilidad al medicamento. Se han reportado reacciones de hipersensibilidad en múltiples órganos (también conocidas como Reacción al Medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS) en pacientes tratados con algunos agentes antiepilépticos.

Estas reacciones son de expresión variable pero normalmente se presentan con fiebre y enrojecimiento y se pueden asociar con la participación de diferentes órganos o sistemas. Raramente se han reportado casos potenciales con lacosamida y si se sospecha de hipersensibilidad en varios órganos, se debe suspender el uso de lacosamida.

- Trastornos del sistema nervioso.

Discinesia, crisis: Se han informado muy pocos casos de empeoramiento de las crisis (incluida la aparición del estado epiléptico).

- Trastornos cardíacos.

Taquicardia ventricular, aleteo o fibrilación auricular.

- Trastornos hepatobiliares.

Incremento en las enzimas hepáticas ($> 2x$ LSN).

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo.
Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema.

Población pediátrica

En estudios controlados con placebo y en estudios abiertos (n = 408) de terapia de adición en niños a partir de 4 años de edad, el perfil de seguridad de lacosamida fue coherente con el perfil de seguridad observado en adultos, aunque se aumentó la frecuencia de algunas reacciones adversas (somnolencia, vómitos y convulsiones) y en pacientes pediátricos se notificaron reacciones adversas adicionales (nasofaringitis, pirexia, faringitis, disminución del apetito, letargo y conducta anormal): nasofaringitis (15.7 %), vómitos (14.7 %), somnolencia (14.0 %), mareo (13.5 %), pirexia (13.0 %), convulsiones (7.8 %), disminución del apetito (5.9 %), faringitis (4.7 %), letargo (2.7 %) y conducta anormal (1.7 %).

Un total del 67.8 % de los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 58.1 % de los pacientes aleatorizados a placebo notificaron, como mínimo, 1 reacción adversa.

El comportamiento y las funciones cognitivas y emocionales se determinaron mediante los cuestionarios Achenbach CBCL y BRIEF que se aplicaron en el momento inicial y a lo largo de todos los estudios y fueron principalmente estables durante el transcurso de los ensayos clínicos.

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

3.1.9.4 DALACIN® C 300 MG CAPSULAS

Expediente : 40745
Radicado : 20211168065
Fecha : 23/08/2021
Interesado : PFIZER S.A.S.

Composición:

Cada capsula dura contiene clindamicina clorhidrato equivalente a clindamicina base 300mg

Forma farmacéutica: Capsula dura

Indicaciones:

Infecciones causadas por germen sensibles a la clindamicina

Contraindicaciones

Contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la clindamicina, lincomicina o algún componente de la formulación. Recién nacidos

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Precauciones y advertencias especiales para su uso.

Se han informado reacciones de hipersensibilidad severas, incluidas reacciones cutáneas severas como reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (dress), síndrome de stevens-johnson (sjs), necrólisis epidérmica tóxica (net) y pustulosis exantemática generalizada aguda (agep) en pacientes que recibían terapia con clindamicina. Si se produce hipersensibilidad o una reacción cutánea severa, se debe suspender la administración de clindamicina y se debe iniciar el tratamiento adecuado (ver la sección 4.3 contraindicaciones y la sección 4.8 efectos indeseables).

Se ha reportado colitis pseudomembranosa con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo la clindamicina, y puede variar en severidad desde leve hasta amenazadora para la vida. Por lo tanto, es importante considerar el diagnóstico en pacientes que se presentan con diarrea subsiguiente a la administración de agentes antibacterianos.

El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y puede permitir el sobrecrecimiento de clostridium. Estudios indican que una toxina producida por el clostridium difficile es la causa primaria de la "colitis asociada a antibióticos".

Luego que se ha establecido el diagnóstico primario de colitis pseudomembranosa, deben iniciarse las medidas terapéuticas. Los casos leves de colitis pseudomembranosa usualmente responden a la discontinuación de la droga. En casos moderados a severos, debe darse consideración al manejo con fluidos y electrolitos, suplementación protéica, y el tratamiento con una droga antibacteriana clínicamente efectiva contra la colitis por clostridium difficile.

La diarrea asociada a clostridium difficile (cdad) fue reportado con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluida la clindamicina, y su severidad puede variar entre una diarrea leve hasta una colitis mortal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, lo que lleva al sobrecrecimiento del c.difficile.

C.difficile produce las toxinas a y b, las cuales contribuyen al desarrollo de cdad. La hipertoxina producida por las cadenas de c.difficile causa un aumento en la morbilidad y la mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. Se debe tener en cuenta el diagnóstico de cdad en todos los pacientes que presenten diarrea posterior al consumo de antibióticos. Es necesario realizar una minuciosa historia médica debido a que la aparición de cdad ha sido reportada hasta dos meses después de la administración de los agentes antibacterianos.

Puesto que la clindamicina no difunde adecuadamente hacia el líquido cefalorraquídeo, el fármaco no debe ser utilizado en el tratamiento de la meningitis.

Si se prolonga la terapia, deben realizarse pruebas de función hepática y renal.

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 / posología
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Información para prescribir basada en CDSv17.0+18.0 de 22 de Junio de 2021_v1 allegada mediante radicado No. 20211168065

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Nueva Dosificación

Dosis en adultos.

Clorhidrato de Clindamicina cápsulas (administración oral).

600-1800 mg/día divididos en 2, 3 o 4 dosis iguales. Para evitar la posibilidad de irritación esofágica, las cápsulas de clorhidrato de clindamicina deben ser tomadas con un vaso completo de agua.

Dosis en niños.

La dosis de clindamicina debe basarse en el peso corporal total independientemente de la obesidad.

Clorhidrato de Clindamicina cápsulas (Para niños que son capaces de tragar las cápsulas)

Para evitar la posibilidad de irritación esofágica, las cápsulas de clindamicina clorhidrato deben tomarse con un vaso lleno de agua.

Dosis de 8 a 25 mg/kg/día divididas en 3 o 4 dosis iguales.

Las cápsulas de clindamicina no son adecuadas para niños que no puedan tragarlas enteras.

Dosis en ancianos.

Los estudios farmacocinéticos de la clindamicina no han mostrado diferencias clínicamente importantes entre los sujetos jóvenes y los ancianos con función hepática normal y con función renal normal (ajustada para la edad) luego de la administración oral o intravenosa. Por lo tanto, no se necesitan ajustes de la dosis en los ancianos con una función hepática normal y con una función renal normal (ajustada para la edad) (ver sección 5.2 Propiedades Farmacocinéticas).

Dosificación en el deterioro renal.

No es necesaria la modificación de la dosificación de clindamicina en pacientes con insuficiencia renal.

Dosificación en el deterioro hepático.

No es necesaria la modificación de la dosificación de clindamicina en pacientes con insuficiencia hepática.

Dosificación en indicaciones específicas.

a) Tratamiento de infecciones estreptocócicas betahemolíticas.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Refiérase a las recomendaciones de dosificación arriba descritas bajo Dosis en adultos y Dosis en niños. El tratamiento debe ser continuado durante al menos 10 días.

b) Tratamiento de la Enfermedad Inflamatoria Pélvica en hospitalización.

Fosfato de Clindamicina 900 mg (IV) cada 8 horas más un antibiótico con un espectro apropiado para aeróbicos gramnegativos administrado IV, p.ej., gentamicina 2.0 mg/kg. seguida por 1.5 mg/Kg cada 8 horas en pacientes con una función renal normal. Continúe los medicamentos (IV) durante al menos 4 días y al menos 48 horas luego que el paciente mejore. Luego continúe el clorhidrato de clindamicina oral 450-600 mg cada 6 horas para completar 10-14 días de terapia en total.

c) Tratamiento de la cervicitis por Chlamydia trachomatis.

Clorhidrato de Clindamicina cápsulas por vía oral 450-600 mg 4 veces al día por 10-14 días.

d) Tratamiento de la encefalitis toxoplásmica en pacientes con SIDA.

Clorhidrato de Clindamicina oralmente 600-1200 mg cada 6 horas por 2 semanas, seguida por 300-600 mg oralmente cada 6 horas. La duración total usual de la terapia es de 8 a 10 semanas. La dosis de pirimetamina es de 25 a 75 mg oralmente cada día por 8 a 10 semanas. Debe administrarse ácido fólico 10 a 20 mg/día si se administran dosis mayores de pirimetamina.

e) Tratamiento de la neumonía por Pneumocystis carinii en pacientes con SIDA. Clindamicina clorhidrato 300 a 450 mg oralmente cada 6 horas por 21 días. Primaquina 15 a 30 mg en dosis orales una vez al día por 21 días.

f) Tratamiento de la Amigdalitis/Faringitis Estreptocócica Aguda.

Cápsulas de clindamicina clorhidrato de 300 mg oralmente dos veces al día por 10 días.

g) Tratamiento de la malaria.

Cápsulas de Clorhidrato de Clindamicina (administración oral). Malaria no complicada/ P falciparum.

Adultos:

Sulfato de quinina: 650 mg oralmente tres veces al día por 3 a 7 días más clindamicina: 20 mg base/kg/día oralmente, dividido en tres veces al día por 7 días.

Malaria severa.



Adultos:

Gluconato de quinidina: 10 mg/kg dosis de carga IV durante 1-2 horas, luego 0.02 mg/kg/min en infusión continua por al menos 24 horas (para un régimen de dosificación alternativo, por favor remítase a la información para prescribir de la quinidina). Una vez que la densidad de parásitos sea $<1\%$ y el paciente pueda tomar medicación oral, tratamiento completo con quinina oral, dosis igual a la anterior, más clindamicina: 20 mg base/kg/día oralmente, dividido en tres veces al día por 7 días. Curso de tratamiento = 7 días.

h) Profilaxis de la endocarditis en pacientes sensibles a la penicilina.

Cápsulas de Clorhidrato de Clindamicina (administración oral).

Adultos: 600 mg una hora antes del procedimiento; niños: 20 mg/Kg. una hora antes del procedimiento.

Nuevas precauciones o advertencias

Se han informado reacciones de hipersensibilidad severas, incluidas reacciones cutáneas severas como reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP) en pacientes que recibían terapia con clindamicina. Si se produce hipersensibilidad o una reacción cutánea severa, se debe suspender la administración de clindamicina y se debe iniciar el tratamiento adecuado.

Se ha reportado colitis pseudomembranosa con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo la clindamicina, y puede variar en severidad desde leve hasta potencialmente mortal. Por lo tanto, es importante considerar el diagnóstico en pacientes que se presentan con diarrea subsiguiente a la administración de agentes antibacterianos.

El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y puede permitir el sobrecrecimiento de Clostridios. Estudios indican que una toxina producida por el *Clostridium difficile* es la causa primaria de la "colitis asociada a antibióticos". Luego que se ha establecido el diagnóstico primario de colitis pseudomembranosa, deben iniciarse las medidas terapéuticas. Los casos leves de colitis pseudomembranosa usualmente responden a la discontinuación del medicamento. En casos moderados a severos, debe considerarse el manejo con fluidos y electrolitos, suplementación proteica, y el tratamiento con un medicamento antibacteriano clínicamente efectivo contra la colitis por *Clostridium difficile*.

La diarrea asociada a *Clostridium difficile* (CDAD) fue reportada con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluida la clindamicina, y su severidad puede variar entre una

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



diarrea leve hasta una colitis mortal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, lo que lleva al sobrecrecimiento del *C.difficile*.

C.difficile produce las toxinas A y B, las cuales contribuyen al desarrollo de CDAD. La hipertoxina producida por las cepas de *C.difficile* causa un aumento en la morbilidad y la mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. Se debe tener en cuenta el diagnóstico de CDAD en todos los pacientes que presenten diarrea posterior al consumo de antibióticos. Es necesario realizar una minuciosa historia médica debido a que la aparición de CDAD ha sido reportada hasta dos meses después de la administración de los agentes antibacterianos.

Puesto que la clindamicina no difunde adecuadamente hacia el líquido cefalorraquídeo, el fármaco no debe ser utilizado en el tratamiento de la meningitis.

Si se prolonga la terapia, deben realizarse pruebas de función hepática.

La clindamicina es potencialmente nefrotóxica. Se han notificado casos de lesión renal aguda, incluida insuficiencia renal aguda. Por lo tanto, se debe considerar la monitorización de la función renal durante el tratamiento de pacientes con disfunción renal preexistente o que estén tomando medicamentos nefrotóxicos concomitantes y se debe realizar una monitorización de la función renal si el tratamiento es prolongado.

Nuevas Reacciones Adversas

RAM por SOC y categoría de frecuencia de CIOMS listadas por orden decreciente de gravedad médica dentro de cada categoría de frecuencia y SOC.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Clasificación por Órganos y Sistemas	Común $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco común $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Raro $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$	Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones	colitis pseudomembranosa*			Colitis por <i>Clostridium difficile</i> *, infección vaginal*
Trastornos de la sangre y sistema linfático	eosinofilia			agranulocitosis*, neutropenia*, trombocitopenia*, leucopenia*
Trastornos del sistema inmunitario				choque anafiláctico*, reacción anafilactoide*, reacción anafiláctica*, hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso		disgeusia		
Trastornos gastrointestinales	diarrea, dolor abdominal.	vómitos, náuseas		úlceras esofágicas*, esofagitis*
Trastornos hepatobiliares				ictericia*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	erupción maculopapular	urticaria	eritema multiforme, prurito	necrólisis epidérmica tóxica (NET)†, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)†, reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)†, pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP)†, angioedema*, dermatitis exfoliativa*, dermatitis bullosa*, erupción morbiliforme*
Trastornos renales y urinarios.				lesión renal aguda*
Pruebas complementarias	prueba de función hepática anormal			

*RAM identificada poscomercialización

Reacciones adversas a medicamentos posteriores a la comercialización

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: agranulocitosis, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia. En los estudios combinados de clindamicina / primaquina, se ha observado toxicidades hematológicas graves (grado III y grado IV de neutropenia o anemia, conteo de plaquetas $< 50 \times 10^9 / L$ o niveles de metahemoglobina de 15% o más).

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

3.1.9.5 DELT-SOMAT®

Expediente : 20018740

Radicado : 20211172145

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Fecha : 26/08/2021
Interesado : LABORATORIOS DELTA S.A.S.

Composición:
Cada vial con polvo liofilizado contiene 3 mg de Somatostatina

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de fístulas intestinales pancreáticas.
tratamiento sintomático de la excesiva secreción de los tumores del
Sistema endocrino del aparato gastrointestinal.
tratamiento de la hemorragia aguda severa, resultado de úlceras
Gástricas y duodenales o gastritis hemorrágica y várices en el esófago
Reconocidas en la endoscopia.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la somatostatina

Precauciones y advertencias:

1. Debido a su efecto inhibitor sobre la secreción de insulina y glucagón, la administración de este producto puede, al comienzo del tratamiento, provocar una caída transitoria del nivel de glucosa en la sangre.
2. Se exige precaución en pacientes diabéticos insulino-dependientes, y se debe medir la glucosa sanguínea cada 3-4 horas. La administración Simultánea de azúcares que requieren insulina, si es posible se debe evitar. Si es necesario, la insulina se debe administrar simultáneamente.
3. Durante la administración continua, la solución se debe infundir continuamente, y el intervalo entre las 2 infusiones no debe ser más de 3 Minutos, se puede utilizar bomba de infusión.
4. Este producto se debe utilizar bajo la dirección de un médico.

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

- Modificación de dosificación
- Inserto Versión 03 allegado mediante radicado 20211172145

Nueva dosificación

Dosis y administración

Administración intravenosa (inyección intravenosa o gotas intravenosas): La Somatostatina se administra vía intravenosa, mediante inyección de bolo lento (3-5min) de 0.25mg o

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

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





mediante infusión continua a una tasa de 0.25mg/hora (equivalente a aproximadamente 0.0035mg/kg peso corporal/horas).

El polvo liofilizado se debe reconstituir con 1ml de solución salina fisiológica inmediatamente antes del uso.

Para infusión continua, 3mg de este producto deben utilizarse para preparar una infusión que pueda ser utilizada por 12 horas (El solvente puede ser solución salina o inyección de dextrosa al 5%). La tasa de goteo se debe ajustar para garantizar un flujo de 0.25mg de este producto por hora, durante las 12 horas que dura la infusión.

Para el tratamiento de hemorragia severa aguda del tracto gastrointestinal superior, incluyendo de várices esofágicas, se recomienda iniciar con una inyección intravenosa lenta de 0.25mg (reconstituida con 1ml de solución salina) de este producto como dosis de carga, luego inmediatamente seguido por una infusión intravenosa a una tasa de 0.25mg/hora por 12 horas. Cuando el intervalo entre las 2 infusiones es más de 3-5 minutos, se recomienda una inyección adicional intravenosa lenta de 0.25mg para asegurar un tratamiento continuo. Una vez que ha cesado la hemorragia (usualmente entre las 12 y las 24 horas), el tratamiento debe continuarse por 48-72 horas para evitar nueva hemorragia. El tratamiento hasta 120 horas se ha realizado usualmente en esta indicación.

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

3.1.9.6 ZOLOF TABLETAS 50 MG

Expediente : 37054
Radicado : 20191173442 / 20211174253
Fecha : 30/08/2021
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición: Cada tableta recubierta contiene 50 mg de Sertralina

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones

Tratamiento de la depresión mayor para mayores de 18 años.

Tratamiento de los síntomas de la depresión, incluida la depresión acompañada de síntomas de ansiedad, mayores de 18 años

Tratamiento de trastorno obsesivo-compulsivo (toc) en adultos y niños (mayores de 6 años).

Tratamiento del trastorno de pánico, con o sin agorafobia

Tratamiento del trastorno de estrés postraumático (tept).

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Tratamiento de la fobia social (desorden de ansiedad social).

Luego de obtenida una respuesta satisfactoria, la terapia continuada con sertralina logra prevenir la recaída del episodio inicial.

Contraindicaciones:

La sertralina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la sertralina o a cualquiera de los excipientes.

El uso concomitante en pacientes que toman inhibidores de la monoamino oxidasa (imaos) está contraindicado

El uso concomitante en pacientes que toman pimozida está contraindicado

Insuficiencia hepática grave.

Precauciones y advertencias:

Síndrome serotoninérgico (ss) o síndrome neuroléptico maligno (snm) : se ha reportado el desarrollo de síndromes que potencialmente amenazan la vida como síndrome serotoninérgico (ss) o síndrome neuroléptico maligno (snm) con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (isrss), incluyendo el tratamiento con sertralina. El riesgo de ss o snm con isrss se incrementa con el uso concomitante de fármacos serotoninérgicos (incluyendo triptanos y fentanilo y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, meperidina, metadona, pentazocina), con fármacos que afectan el metabolismo de serotonina (incluyendo imaos), antipsicóticos y otros antagonistas de la dopamina. Los síntomas de ss pueden incluir: cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo, taquicardia, presión sanguínea lábil, hipertermia), trastornos neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, incoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náusea, vómito, diarrea). Algunos signos de ss, incluyen hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica con posible fluctuación rápida de los signos vitales y cambios del estado mental parecidos al snm. Se debe monitorear la aparición de signos y síntomas de ss y smn en los pacientes.

Inhibidores de la monoamino oxidasa (imao) se han informado casos de reacciones serias, en ocasiones mortales, en pacientes que reciben sertralina en combinación con un inhibidor de la monoamino oxidasa (imao), incluido el imao selectivo, selegilina, y el imao reversible, moclobemida, y medicamentos imao, por ejemplo, linezolid (un antibiótico reversible imao no-selectivo) y azul de metileno. Algunos casos presentaron rasgos parecidos al ss, cuyos síntomas incluyen: hipertermia, rigidez, mioclonia, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, cambios del estado de conciencia que incluyen confusión, irritabilidad y agitación extrema que avanza hasta el delirio y el coma. En consecuencia, no se debe usar la sertralina en combinación con un imao o dentro de los 14 días siguientes a la suspensión del tratamiento con un imao. De manera similar, al menos

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



deben pasar 14 días después de suspender el tratamiento con sertralina antes de comenzar un imao.

Cambio de tratamiento de otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (isrs) o medicamentos antidepresivos o antiobsesivos a sertralina: la experiencia clínica controlada en relación al tiempo óptimo de cambio de los isrs, antidepresivos o antiobsesivos a sertralina es limitada. En esta situación, debe realizarse un juicio clínico cuidadoso y prudente, particularmente cuando se proceda a cambiar un medicamento de acción prolongada, como la fluoxetina.

Otros fármacos serotoninérgicos, por ejemplo, triptófano, fenfluramina y agonistas 5-ht: la administración conjunta de sertralina con otros medicamentos que potencian los efectos de la neurotransmisión serotoninérgica, tales como triptófano, fenfluramina, agonistas 5-ht o el medicamento a base de plantas, hierba de san juan (*hypericum perforatum*), se ha de realizar con precaución y se ha de evitar siempre que sea posible, debido a una posible interacción farmacodinámica.

Prolongación del qtc/torsade de pointes (tdp) : se han notificado casos de prolongación del qtc y torsade de pointes (tdp) durante el uso post-comercialización de sertralina. La mayoría de las notificaciones tuvieron lugar en pacientes con otros factores de riesgo para la prolongación del qtc/tdp. Por lo tanto, sertralina debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo para la prolongación del qtc.

Activación de hipomanía o manía: se han notificado casos de aparición de síntomas de manía/hipomanía en una pequeña proporción de pacientes tratados con medicamentos antidepresivos y antiobsesivos comercializados, incluyendo sertralina. Por tanto, sertralina se ha de utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de manía/hipomanía. Estos pacientes deben de ser cuidadosamente vigilados por su médico. Se debe interrumpir el tratamiento con sertralina en cualquier paciente que entre en una fase de manía.

Esquizofrenia : los síntomas psicóticos pueden llegar a agravarse en pacientes con esquizofrenia.

Convulsiones : pueden aparecer convulsiones durante el tratamiento con sertralina por lo que se debe evitar su administración en pacientes con epilepsia inestable, y en los pacientes con epilepsia controlada se deberá realizar un cuidadoso seguimiento. Se debe interrumpir el tratamiento con sertralina en cualquier paciente que desarrolle convulsiones.

Suicidio/ideación suicida/intento de suicidio o empeoramiento clínico: la depresión está asociada con un aumento del riesgo de pensamientos suicidas, auto-agresión y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se alcanza una remisión significativa. Dado que la mejoría puede no alcanzarse durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser estrechamente vigilados hasta que se obtenga dicha mejoría. La experiencia clínica indica que, en general, el riesgo de suicidio puede aumentar en los primeros estadíos de la recuperación. Sertralina también se prescribe en otros trastornos psiquiátricos que, en ocasiones, pueden asociarse con un aumento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estos

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



trastornos pueden presentarse conjuntamente con el trastorno de depresión mayor. Por tanto, en los pacientes con otros trastornos psiquiátricos se deben tomar las mismas precauciones que las descritas para los pacientes con trastornos de depresión mayor. Los pacientes con antecedentes de comportamiento suicida, o aquellos que presenten un grado significativo de ideas suicidas previas al inicio del tratamiento, son los que muestran mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y por lo tanto deben ser muy cuidadosamente vigilados durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos con medicamentos antidepresivos, controlados con placebo, en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos, ha mostrado un riesgo mayor de conducta suicida en pacientes menores de 25 años tratados con antidepresivos que con placebo. Se debe supervisar cuidadosamente a los pacientes durante el tratamiento, particularmente a aquellos de alto riesgo, especialmente en las fases iniciales del tratamiento y después de cambios en la dosis. Los pacientes (y sus cuidadores) deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar la aparición de cualquier empeoramiento clínico, conducta o pensamientos suicidas, o cambios en la conducta del paciente, y buscar atención médica inmediata si se presentan estos síntomas.

Población pediátrica : sertralina no debe utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años, excepto en los pacientes de 6 a 17 años con trastorno obsesivo compulsivo. Los comportamientos relacionados con el suicidio (intentos e ideas de suicidio), y la hostilidad (mayoritariamente agresión, comportamientos oposicionistas e ira) fueron observados con mayor frecuencia en ensayos clínicos en niños y adolescentes tratados con antidepresivos frente a aquellos tratados con placebo. No obstante, si por una necesidad clínica se decidiese iniciar el tratamiento, el paciente debe ser cuidadosamente monitorizado para detectar la aparición de síntomas de suicidio. Además, sólo se encuentra disponible una evidencia clínica limitada relativa a datos sobre la seguridad a largo plazo en niños y adolescentes incluyendo efectos sobre el crecimiento, la madurez sexual y el desarrollo cognitivo y conductual. Se han notificado unos pocos casos de crecimiento retardado y pubertad retrasada en la post-comercialización. La relevancia clínica y la causalidad no están aún claras. Los médicos han de vigilar a los pacientes pediátricos durante tratamientos a largo plazo para detectar posibles anomalías en el crecimiento y el desarrollo.

Sangrado anormal/hemorragia: se han notificado casos de hemorragias anormales durante el tratamiento con isrs, incluyendo hemorragias cutáneas (equimosis y púrpura) y otros acontecimientos hemorrágicos tales como hemorragia gastrointestinal o ginecológica, incluyendo hemorragias mortales. Por tanto, se debe tener precaución en pacientes tratados con isrs, y en especial en aquellos que usan concomitantemente otros medicamentos que afectan a la función plaquetaria (por ejemplo: anticoagulantes, antipsicóticos atípicos y fenotiazinas, la mayoría de los antidepresivos tricíclicos, el ácido acetilsalicílico y los antiinflamatorios no esteroideos (aines)), así como en pacientes con antecedentes de trastornos hemorrágicos.

Hiponatremia: puede aparecer hiponatremia a consecuencia del tratamiento con isrs o isrn, incluyendo sertralina. En muchos casos, la hiponatremia parece ser consecuencia de un

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (siadh). Se han notificado casos de niveles de sodio inferiores a 110 mmol/l. Los pacientes de edad avanzada pueden presentar mayor riesgo de desarrollar hiponatremia cuando son tratados con isrs y isrn. También pueden tener un mayor riesgo los pacientes que toman diuréticos o aquellos que por otras circunstancias tienen un menor volumen intravascular (ver uso en pacientes de edad avanzada). En pacientes con hiponatremia sintomática se debe considerar la interrupción del tratamiento con sertralina y se establecerán las intervenciones médicas apropiadas. Los signos y síntomas de la hiponatremia incluyen cefalea, dificultad en la concentración, alteración de la memoria, confusión, debilidad e inestabilidad que puede dar lugar a caídas. Los signos y síntomas asociados a los casos más graves y/o agudos incluyen alucinaciones, síncope, convulsiones, coma, parada respiratoria y muerte.

Fracturas óseas : los estudios epidemiológicos muestran un aumento del riesgo de fracturas óseas en pacientes que reciben inhibidores de recaptación de serotonina (irs) incluida sertralina. No se ha comprendido en su totalidad el mecanismo que conlleva a este riesgo.

Síntomas de retirada observados al suspender el tratamiento con sertralina: cuando se suspende el tratamiento es frecuente que aparezcan síntomas de retirada, particularmente si la suspensión del tratamiento se realiza de forma brusca. En los ensayos clínicos la incidencia de reacciones de retirada notificadas, entre los pacientes tratados con sertralina, fue del 23% en aquellos que suspendieron el tratamiento con sertralina comparado con el 12% en aquellos que continuaron recibiendo el tratamiento con sertralina. El riesgo de aparición de síntomas de retirada puede depender de varios factores entre los que se encuentran la duración y la dosis del tratamiento, y el ritmo de reducción de dosis. Las reacciones notificadas con mayor frecuencia son mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblor y cefalea. Generalmente estos síntomas son leves o moderados, sin embargo en algunos pacientes pueden ser graves. Estos síntomas suelen presentarse durante los primeros días de discontinuación del tratamiento aunque se han notificado en raras ocasiones casos de pacientes en los que han aparecido estos síntomas tras olvidar una dosis de forma inadvertida. Generalmente, estos síntomas son autolimitados y normalmente se resuelven en 2 semanas, aunque en algunos pacientes su duración se puede prolongar (2-3 meses o más). Por tanto se aconseja que al suspender el tratamiento, se reduzca gradualmente la dosis de sertralina durante un periodo de varias semanas o incluso meses de acuerdo con las necesidades de cada paciente.

Acatisia/ inquietud psicomotora : el uso de sertralina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o angustiada y la necesidad de moverse, a menudo acompañada por una incapacidad para permanecer sentado o de pie. Es más probable que esto suceda durante las primeras semanas de tratamiento. En los pacientes que desarrollen estos síntomas, puede ser perjudicial un incremento de la dosis.

Insuficiencia hepática : sertralina se metaboliza ampliamente por el hígado. Un estudio farmacocinético de dosis múltiples en sujetos con cirrosis leve estable demostró una

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



prolongación de la semivida de eliminación y una auc y cmax aproximadamente tres veces mayores en estos pacientes en comparación con sujetos normales. No hubo diferencias significativas en la unión a proteínas plasmáticas observada entre los dos grupos. El uso de sertralina en pacientes con enfermedad hepática debe realizarse con precaución. Si sertralina se administra a pacientes con insuficiencia hepática, debe considerarse una reducción de la dosis o de la frecuencia de administración. No se debe utilizar sertralina en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal : sertralina se metaboliza ampliamente en el hígado, y la excreción de fármaco inalterado en orina es una vía de eliminación poco importante. En estudios con pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina 30-60 ml/min), o con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina 10-29 ml/min), los parámetros farmacocinéticos tras la administración de dosis múltiples (auc₀₋₂₄ o cmax) no se diferenciaron de forma significativa respecto a los controles. No es necesario realizar ajuste de la dosis de sertralina en función del grado de insuficiencia renal.

Uso en pacientes de edad avanzada: más de 700 pacientes de edad avanzada (> 65 años) han participado en ensayos clínicos. El perfil y la incidencia de reacciones adversas en los ancianos fue similar al de los pacientes más jóvenes. Sin embargo, los isrs o isrn, incluyendo sertralina, se han asociado con casos de hiponatremia clínicamente significativa en pacientes de edad avanzada, los cuales pueden tener un mayor riesgo de presentar este acontecimiento adverso.

Diabetes: casos de diabetes mellitus de nueva aparición han sido reportados en pacientes que reciben isrs, incluyendo sertralina. En pacientes con diabetes, el tratamiento con un isrs puede alterar el control glucémico (hiperglicemia o hipoglicemia). Puede ser necesario el ajuste de dosis de insulina y/ o del hipoglucemiante oral.

Zumo de pomelo: no se recomienda la administración de sertralina con zumo de pomelo.

Interferencia con pruebas de detección de orina: se han notificado falsos positivos en los inmunoensayos de orina para benzodiazepinas en pacientes que estaban tomando sertralina. Esto es debido a la falta de especificidad de las pruebas realizadas. Se pueden esperar falsos positivos en las pruebas durante varios días después de haber discontinuado el tratamiento con sertralina. Las pruebas confirmatorias como la cromatografía de gases o la espectrometría de masas podrán distinguir sertralina de las benzodiazepinas.

Glaucoma de ángulo cerrado: los isrs incluyendo sertralina pueden tener un efecto sobre el tamaño de la pupila dando lugar a midriasis. Este efecto midriático tiene la capacidad de estrechar el ángulo de la visión dando lugar a un aumento de la presión intraocular y glaucoma de ángulo cerrado, especialmente en pacientes con mayor predisposición. Por lo tanto, sertralina ha de tomarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado o con historial de glaucoma.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Embarazo: no se dispone de estudios bien controlados en mujeres embarazadas. Sin embargo, una cantidad importante de datos no revelaron que hubiese evidencia de malformaciones congénitas inducidas por sertralina. Estudios en animales muestran evidencia de efectos sobre la reproducción, debidos probablemente a la toxicidad materna causada por la acción farmacodinámica del compuesto y/o la acción farmacodinámica directa del compuesto sobre el feto. Se ha notificado que la utilización de sertralina durante el embarazo causa síntomas, compatibles con las reacciones de retirada, en algunos neonatos, cuyas madres habían estado en tratamiento con sertralina.

Este fenómeno se ha observado también con otros antidepresivos isrs. No se recomienda el tratamiento con sertralina durante el embarazo, a menos que la situación clínica de la madre sea tal, que los beneficios esperados del tratamiento superen los riesgos potenciales. Las mujeres en edad fértil deben usar un método adecuado de anticoncepción si toman sertralina. Se debe vigilar a los neonatos si la madre continúa el tratamiento con sertralina en las últimas etapas del embarazo, en particular en el tercer trimestre. Pueden aparecer los siguientes síntomas en los neonatos tras la utilización de sertralina por parte de la madre en las últimas etapas del embarazo: dificultad respiratoria, cianosis, apnea, convulsiones, temperatura inestable, problemas de alimentación, vómitos, hipoglucemia, hipertonía, hipotonía, hiperreflexia, temblor, inquietud, irritabilidad, letargia, llanto constante, somnolencia y dificultad para dormir. Estos síntomas se pueden deber tanto a efectos serotoninérgicos como a síntomas de retirada. En la mayoría de los casos las complicaciones comienzan inmediatamente o al poco tiempo (<24 horas) después del parto. Los resultados de estudios epidemiológicos sugieren que el uso de isrs durante el embarazo, en particular durante la etapa final del mismo, puede incrementar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente neonatal (hppn). El riesgo observado fue aproximadamente de 5 casos por cada 1000 embarazos. En la población general ocurren de 1 a 2 casos de hppn por cada 1000 embarazos.

Lactancia: los datos publicados en relación a los niveles de sertralina en la leche materna muestran que pequeñas cantidades de sertralina y de su metabolito n-desmetilsertralina se excretan en la leche. Generalmente, se hallaron niveles no significativos en muestras plasmáticas de niños, con la excepción de un niño con niveles plasmáticos alrededor del 50% de los niveles maternos (pero sin un efecto notorio en la salud de este niño). Hasta el momento, no se han notificado reacciones adversas en niños amamantados por madres que toman sertralina; no obstante, no se puede excluir el riesgo. No se recomienda el uso de sertralina en mujeres durante el periodo de lactancia, a menos que a juicio del médico, los beneficios superen los riesgos.

Fertilidad: los datos en animales no mostraron un efecto de sertralina sobre los parámetros de fertilidad. Los casos notificados con algunos isrs en humanos han mostrado que el efecto sobre la calidad del esperma es reversible. No se ha observado impacto sobre la fertilidad humana.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas los estudios de farmacología clínica han demostrado que sertralina no tiene efectos sobre la función psicomotora. Sin

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



embargo, puesto que los medicamentos psicotropos pueden alterar la capacidad física o mental requerida para el desempeño de tareas potencialmente peligrosas, como la conducción de vehículos o el uso de maquinaria, se debe advertir al paciente a este respecto.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. .2021006032 emitido mediante Acta 15 de 2020 numeral 3.1.9.31, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Inserto basada en CDS versión 23.0 de 09Jul2019_v1.0 allegado mediante radicado No. 20211174253
- Información para prescribir basada en basada en CDS versión 23.0 de 09 Julio del 2019 allegado mediante radicado No. 20191173442

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

3.1.9.7 CARBIDOPA X 25 MG Y LEVODOPA X 250 MG

Expediente : 1980397
Radicado : 20211176460
Fecha : 01/09/2021
Interesado : GENFAR S.A

Composición:
Cada tableta contiene carbidopa 25 mg, levodopa 250. mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:
Antiparkinsoniano.

Contraindicaciones

Pacientes con desórdenes psicóticos severos, glaucoma, embarazo y lactancia. Adminístrese con precaución en pacientes con daño cardiovascular, endocrino, hepático, pulmonar o renal o con historia de úlcera gastroduodenal.

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 / posología

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto versión CO_CARBIDOPA LEVODOPA_TAB_25mg_250mg_PIL_L Fecha de revisión: 26 de agosto 2021
- Información para prescribir versión CO_CARBIDOPA LEVODOPA_TAB_25mg_250mg_PI_L Fecha de revisión: 26 de agosto 2021

Nueva Dosificación

Posología

La dosis óptima diaria de carbidopa/levodopa se tiene que determinar por medio de una titulación cuidadosa para cada paciente. Carbidopa/levodopa se presenta en proporciones: 1:10 de carbidopa a levodopa en carbidopa/levodopa 25 mg/250 mg tabletas.

Aconseje al paciente/cuidador que no aplique demasiada fuerza al extraer los tabletas del blíster. Si el comprimido se rompe al sacarlo del blíster, solo se debe utilizar si se puede tomar la dosis completa. Si no se puede, los trozos del comprimido roto se deben desechar y utilizar otro comprimido del blíster.

La administración de solamente una parte de la dosis puede dar lugar al empeoramiento de los síntomas.

Consideraciones generales

Se pueden administrar tabletas de las dos proporciones por separado o combinadas, según sea necesario para aportar la dosis óptima.

Algunos pacientes que reciben dosis bajas de carbidopa/levodopa pueden requerir una proporción de carbidopa relativamente más alta. En tales pacientes, carbidopa/levodopa 25 mg/100 mg tabletas se puede administrar con o sin carbidopa/levodopa 25 mg/250 mg tabletas hasta obtener la proporción que aporte el mayor beneficio clínico.

Los estudios demuestran que la dopa- descarboxilasa periférica se satura por carbidopa a una dosis de entre 70 a 100 mg al día, aproximadamente. Los pacientes que reciben menos de esta cantidad de carbidopa tienen más probabilidad de experimentar náuseas y vómitos. Los pacientes que requieren solamente dosis bajas de levodopa, por ejemplo, menos de 700 mg al día administrados en proporción 1:10, pueden recibir dosis de carbidopa que, teóricamente, no saturan la dopa-d Descarboxilasa periférica.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Carbidopa/levodopa puede ser útil en estos pacientes, especialmente si tienen náuseas y vómitos.

Carbidopa/levodopa se puede administrar con otros medicamentos antiparkinsonianos, diferentes de levodopa sola, aunque es posible que se deba ajustar la dosis.

Debido a que tanto la respuesta terapéutica como las reacciones adversas ocurren más rápidamente con Carbidopa/levodopa que con levodopa sola, se debe controlar estrechamente a los pacientes durante el período de titulación de la dosis. Específicamente, los movimientos involuntarios ocurren más rápidamente con Carbidopa/levodopa que con levodopa. La aparición de movimientos involuntarios puede requerir una reducción de la dosis. El blefaroespasma puede considerarse como un indicio precoz de exceso de dosis en algunos pacientes.

Dosis de inicio

Pacientes no tratados con levodopa

Para pacientes que empiezan el tratamiento con Carbidopa/levodopa 25 mg/250 mg tabletas, la dosis inicial es de medio comprimido una o dos veces al día. Sin embargo, esto puede no proporcionar la cantidad óptima de carbidopa que necesitan muchos pacientes. Si es necesario, se puede aumentar medio comprimido al día o en días alternos hasta que se obtenga una respuesta óptima.

Se han observado respuestas en un día, y en algunas ocasiones tras una sola dosis. Normalmente se alcanzan dosis totalmente efectivas en siete días en comparación a las semanas o meses con levodopa sola.

Pacientes tratados con levodopa

Levodopa se debe suspender al menos 12 horas antes de comenzar la administración de Carbidopa/levodopa (24 horas para las preparaciones de liberación prolongada de levodopa). Se debe iniciar el tratamiento con Carbidopa/levodopa de forma que proporcione aproximadamente el 20 % de la dosis diaria previa de levodopa.

En el caso de los pacientes que reciben menos de 1.500 mg de levodopa diarios, se debe comenzar con un comprimido de carbidopa/levodopa 25 mg/100 mg comprimidos tres o cuatro veces al día, dependiendo de las necesidades del paciente.

En el caso de los pacientes que reciben más de 1.500 mg diarios de levodopa, se debe comenzar con un comprimido de Carbidopa/levodopa 25 mg/250 mg comprimidos tres o cuatro veces al día.

Dosis de mantenimiento

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



El tratamiento se debe individualizar y ajustar a la respuesta terapéutica deseada. La mayoría de los pacientes se pueden mantener con tres a seis comprimidos de Carbidopa/levodopa 25 mg/250 mg comprimidos al día en dosis divididas. Para una óptima inhibición de la descarboxilación extracerebral de levodopa, se debe administrar al menos 70 a 100 mg de carbidopa diarios. Cuando se requiera más levodopa, se puede aumentar la dosis de Carbidopa/levodopa 25 mg/250 mg comprimidos, en medio o un comprimido, administrado a diario o en días alternos, hasta un máximo de ocho comprimidos diarios.

Dosis máxima recomendada

La dosis máxima diaria no debe exceder de ocho comprimidos de Carbidopa/levodopa 25 mg/250 mg comprimidos (2.000 mg de levodopa y 200 mg de carbidopa) o Carbidopa/levodopa 25 mg/100 mg comprimidos, puesto que la experiencia con dosis totales diarias de carbidopa superiores a 200 mg es limitada. Para un paciente que pese 70 kg esta dosis representa aproximadamente 3 mg/kg de carbidopa y 30 mg/kg de levodopa.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Carbidopa/levodopa en la población pediátrica y por tanto no se recomienda su uso.

Nuevas Contraindicaciones

Hipersensibilidad a cualquier componente de este medicamento. Glaucoma de ángulo estrecho. Embarazo y lactancia. Los inhibidores no selectivos de la monoamino oxidasa (MAO) están contraindicados para utilizarse con carbidopa/levodopa. Estos inhibidores deben suspenderse mínimo dos semanas antes de iniciar la terapia con carbidopa/levodopa.

carbidopa/levodopa puede ser administrado de forma concomitante con la dosis recomendada del fabricante de un inhibidor MAO con selectividad para el MAO tipo B (por ejemplo, HCl de selegilina). Debido a que la levodopa puede activar un melanoma maligno, carbidopa/levodopa no puede ser utilizado en pacientes con lesiones de piel sin diagnóstico o historia de melanoma.

Pacientes menores de 18 años.

Precauciones: Pacientes con desórdenes psíquicos. Glaucoma de ángulo abierto. Administrar con precaución a pacientes con daño cardiovascular, endocrino, hepático, pulmonar o renal, o con historia de úlcera gastroduodenal. En pacientes que reciben Levodopa debe ajustarse la dosis.

No debe ser utilizado en pacientes en embarazo y lactancia levodopa 250 MG carbidopa 25 MG debe usarse con gran precaución en pacientes con hipertiroidismo severo,

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



frecuencia cardíaca aumentada (taquicardia), feocromocitoma, enfermedades cardiovasculares, hepáticas, renales, bronquiales y pulmonares severas, hematopoyesis severamente comprometida, psicosis severa, melanoma y lesiones de la piel que sugieran melanoma.

Nuevas precauciones o advertencias

Carbidopa/levodopa no está recomendado para el tratamiento de reacciones extrapiramidales inducidas por medicamentos.

Carbidopa/levodopa se puede administrar a pacientes que ya están en tratamiento con levodopa sola; sin embargo, si se va a administrar Carbidopa/levodopa, la administración de levodopa sola se debe suspender 12 horas antes de comenzar la administración de Carbidopa/levodopa.

Carbidopa/levodopa se debe administrar a una dosis que proporcione aproximadamente un 20 % de la dosis previa de levodopa.

En pacientes previamente tratados con levodopa sola, pueden aparecer discinesias porque la carbidopa permite que llegue más levodopa al cerebro y, por ello, se forme más dopamina. La aparición de discinesias puede requerir una reducción de la dosis.

Como sucede con levodopa, Carbidopa/levodopa puede causar movimientos involuntarios y trastornos mentales.

Estas reacciones se relacionan con un aumento de dopamina cerebral después de la administración de levodopa. La aparición de estos síntomas puede requerir una reducción de la dosis.

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes por el posible desarrollo de depresión con tendencias suicidas concomitantes. Los pacientes con psicosis o con antecedentes de psicosis se deben tratar con precaución (ver sección Posología y forma de administración).

Se deben tomar precauciones en caso de administración conjunta de medicamentos psicoactivos y Carbidopa/levodopa (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Carbidopa/levodopa se debe administrar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular o pulmonar grave, asma bronquial, insuficiencia renal, enfermedad endocrina o insuficiencia hepática, o con historia de úlcera péptica (debido a la posibilidad de hemorragia gastrointestinal alta) o de convulsiones.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Carbidopa/levodopa se debe administrar con precaución a pacientes con historia de infarto de miocardio reciente, que presentan arritmias residuales auriculares, nodales o ventriculares. Se debe monitorizar la función cardíaca especialmente durante el período inicial de ajuste de dosis.

Los pacientes con glaucoma crónico de ángulo abierto pueden ser tratados con Carbidopa/levodopa, siempre y cuando la presión intraocular esté bien controlada antes del tratamiento y se asegure un control riguroso de la presión intraocular durante el tratamiento. El síndrome de desregulación de la dopamina (SDD) es un trastorno adictivo que provoca el uso excesivo del producto, observado en algunos pacientes tratados con carbidopa/levodopa. Antes del inicio del tratamiento, se debe advertir del riesgo potencial de desarrollar SDD a pacientes y cuidadores.

Trastornos del control de los impulsos

Se debe vigilar regularmente el desarrollo de trastornos del control de los impulsos. Tanto los pacientes como los cuidadores deben estar familiarizados con los síntomas conductuales de los trastornos del control de los impulsos, incluyendo juego patológico, libido aumentada, hipersexualidad, gastos o compras compulsivas, atracones e ingesta compulsiva que pueden ocurrir en los pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos y/o otros tratamientos dopaminérgicos que contienen levodopa, incluyendo Carbidopa/levodopa. Se recomienda revisar el tratamiento si se desarrollan dichos síntomas.

Se ha notificado un complejo de síntomas que asemeja el síndrome neuroléptico maligno, que incluyen rigidez muscular, temperatura corporal elevada, cambios mentales y aumento de la creatinina fosfoquinasa en suero, cuando se interrumpe la administración de agentes antiparkinsonianos bruscamente. Por tanto se debe vigilar estrechamente a los pacientes cuando la dosis de Carbidopa/levodopa se reduzca de un modo brusco o se interrumpa, especialmente si los pacientes están siendo tratados con neurolépticos.

Como con levodopa, se recomienda la realización de evaluaciones periódicas de las funciones hepática, hematopoyética, cardiovascular y renal durante el tratamiento a largo plazo.

Cuando se requiera anestesia general, el tratamiento con Carbidopa/levodopa se debe continuar mientras el paciente pueda tomar líquidos y medicación por vía oral. Si se interrumpe el tratamiento temporalmente (se suspende la noche anterior y luego se reinstaura), se debe administrar la dosis habitual tan pronto como el paciente vuelva a ser capaz de tomar medicación por vía oral.

El tratamiento con levodopa se ha asociado con la aparición de somnolencia y episodios repentinos de sueño. Muy raramente se han notificado episodios repentinos de sueño en el

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



transcurso de actividades cotidianas, en ocasiones sin que el paciente lo advirtiera y sin que ello fuera precedido por señales de aviso (ver sección Conducción y uso de máquinas).

Melanoma: Estudios epidemiológicos han demostrado que pacientes con enfermedad de parkinson tienen un riesgo mayor (aproximadamente de 2 a 6 veces mayor) de desarrollar un melanoma que la población general. No está claro si el aumento del riesgo observado, es debido a la enfermedad de parkinson u a otros factores, como medicamentos utilizados para tratar la enfermedad de parkinson.

Por las razones expuestas anteriormente, se aconseja a los prescriptores y pacientes, controlar de forma regular y frecuente los melanomas cuando se utilice Carbidopa/levodopa para alguna indicación. Lo ideal sería que personas debidamente cualificadas fueran los que realizaran los exámenes periódicos de la piel (por ejemplo, dermatólogos).

Población pediátrica (menores de 18 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Carbidopa/levodopa en la población pediátrica, y por tanto no se recomienda su uso.

Nuevas Reacciones Adversas

Las reacciones adversas que se producen frecuentemente en pacientes en tratamiento con Carbidopa/levodopa son las debidas a la actividad neurofarmacológica central de la dopamina. Estas reacciones pueden ser reducidas, habitualmente, disminuyendo la dosis. Las reacciones adversas más frecuentes son las discinesias, como movimientos coreiformes, distónicos y otros tipos de movimientos involuntarios, y náuseas. La presencia de sacudidas musculares y blefaroespasma se pueden tomar como un indicio precoz para considerar una reducción de la dosis.

Otras reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos o durante la comercialización incluyen:

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos): melanoma maligno (ver sección Contraindicaciones).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: leucopenia, anemia hemolítica y no hemolítica, trombocitopenia, agranulocitosis.

Trastornos del sistema inmunológico:
angioedema.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: anorexia, aumento o pérdida de peso.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Trastornos psiquiátricos: episodios psicóticos incluyendo ideas delirantes, alucinaciones e idea paranoide, depresión con o sin tendencias suicidas, pesadillas, agitación, desorientación, insomnio, ansiedad, euforia, bruxismo, confusión, libido aumentada, juego patológico, hipersexualidad, síndrome de disregulación de dopamina (frecuencia no conocida).

Síndrome de desregularización de dopamina SDD (frecuencia no conocida): es un trastorno adictivo que se observa en algunos pacientes tratados con carbidopa/levodopa. Los pacientes afectados muestran un patrón compulsivo de uso indebido de fármacos dopaminérgicos por encima de las dosis adecuado para controlar los síntomas motores, que en algunos casos pueden resultar en discinesias graves (ver sección Advertencias / Precauciones).

Trastornos del control de los impulsos: En pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos y/o otros tratamientos dopaminérgicos que contienen levodopa, incluyendo Carbidopa/levodopa, puede darse juego patológico, libido aumentada, hipersexualidad, gastos o compras compulsivas, atracones e ingesta compulsiva (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Trastornos del sistema nervioso: síndrome neuroléptico maligno (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo), ataxia, entumecimiento, activación del síndrome de Horner latente, aumento del temblor de las manos, episodios bradiquinéticos (fenómenos on-off), parestesias, sabor amargo, corea, mareos, discinesia, distonía, trastornos y movimientos extrapiramidales, desvanecimientos, cefalea, sensación de estimulación, síncope, demencia, convulsiones, disminución de la agudeza mental. El tratamiento con levodopa puede producir somnolencia y muy raramente ha sido asociado con somnolencia diurna excesiva y episodios repentinos de sueño.

Trastornos oculares: diplopía, visión borrosa, midriasis, crisis oculógiras.

Trastornos cardiacos: irregularidades cardiacas y/o palpitaciones.

Trastornos vasculares: hipotensión ortostática, hipertensión, flebitis, rubefacción, sofocos.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea, ronquera, alteración del ritmo respiratorio, hipo.

Trastornos gastrointestinales: vómitos, náuseas, hemorragia gastrointestinal, desarrollo de úlcera duodenal, diarrea, saliva oscura, dispepsia, disfagia, dolor abdominal y molestias digestivas, estreñimiento, flatulencia, sensación de quemazón en la lengua, boca seca, sialorrea.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: urticaria, prurito, alopecia, rash, sudoración oscura y de mal color, aumento de la sudoración, púrpura de Schönlein-Henoch.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: calambres musculares, sacudidas musculares, trismo.

Trastornos renales y urinarios: orina oscura, retención urinaria, incontinencia urinaria.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: priapismo.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: malestar general, dolor torácico, astenia, marcha anormal, debilidad, edema, fatiga.

Exploraciones complementarias: Se han producido anomalías en varias pruebas de laboratorio cuando se administra carbidopa- levodopa. Estas anomalías incluyen elevaciones de las pruebas de función hepática, pruebas tales como fosfatasa alcalina, SGOT (AST), SGPT (ALT), lactato deshidrogenasa, bilirrubina, nitrógeno uréico en sangre, creatinina, ácido úrico y test de Coombs positivo.

Se han notificado casos de disminución de hemoglobina, hematocrito, aumento de glucosa en suero, y leucocitos, bacterias y sangre en orina.

La administración de carbidopa-levodopa puede causar una reacción falsa positiva en cuerpos cetónicos en orina, cuando se utiliza una tira reactiva para la determinación de cetonuria. Esta reacción no se altera hirviendo la muestra de orina. En los ensayos de glucosuria con el método de glucosa-oxidasa, se pueden obtener resultados falsos negativos.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos: caídas.

Nuevas Interacciones

Se debe tener cuidado cuando se administren los siguientes medicamentos conjuntamente con Carbidopa/levodopa.

Agentes antihipertensivos

Se han notificado episodios de hipotensión postural sintomática al administrar Carbidopa/levodopa con algunos medicamentos antihipertensivos. La administración conjunta de levodopa con metildopa potencia los efectos antiparkinsonianos e hipotensores. La administración de levodopa junto con clonidina produce una disminución del efecto de la levodopa por una reducción de la liberación de dopamina. Por lo tanto, cuando se

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



empiece el tratamiento con Carbidopa/levodopa, se pueden requerir ajustes de la dosis de los medicamentos antihipertensivos.

Antidepresivos

La administración conjunta de levodopa junto con inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) no selectivos produce crisis hipertensivas graves por lo que su administración conjunta está contraindicada (ver sección Contraindicaciones). La administración de Carbidopa/levodopa junto con antidepresivos tricíclicos produce aumento de la acción de éstos. Esta administración conjunta puede también provocar la aparición de hipertensión y discinesias.

Se ha notificado raramente la aparición de alucinaciones cuando se administra conjuntamente carbidopa-levodopa y paroxetina, que desaparecieron inmediatamente después de la interrupción de la administración de paroxetina.

Hierro

Existen estudios que demuestran una disminución en la biodisponibilidad de carbidopa y/o levodopa cuando se administra conjuntamente con sulfato ferroso o gluconato ferroso.

Antipsicóticos

Los antagonistas del receptor dopaminérgico D2 (tales como fenotiazinas, butirofenonas y risperidona) e isoniazida, pueden reducir los efectos terapéuticos de la levodopa. Se ha notificado que los efectos beneficiosos de la levodopa en la enfermedad de Parkinson se han revertido con la administración de fenitoína y papaverina. Los pacientes que tomen estos medicamentos conjuntamente con Carbidopa/levodopa deben ser vigilados estrechamente por si hay pérdida de la respuesta terapéutica.

Otros medicamentos

La administración conjunta de medicamentos con propiedades anticolinérgicas junto con Carbidopa/levodopa puede resultar en un aumento de la toxicidad a nivel del SNC. Así mismo, estos medicamentos anticolinérgicos pueden retrasar significativamente el vaciado gástrico, lo cual interfiere con la absorción de la levodopa en el intestino delgado y retrasan o disminuyen su eficacia.

No se recomienda la administración de Carbidopa/levodopa con agentes que producen la depleción de la dopamina (por ejemplo, reserpina y tetrabenazina) o de otros medicamentos que se sabe que producen la depleción de las reservas de monoaminas.

El tratamiento conjunto de carbidopa-levodopa con selegilina puede estar asociado con hipotensión ortostática grave no atribuible a carbidopa- levodopa sola.

Otras formas de interacción

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La levodopa se absorbe principalmente en el intestino delgado a través de un mecanismo de transporte por el que pueden competir otros aminoácidos de la dieta. Por lo tanto, una dieta alta en proteínas puede disminuir el efecto terapéutico de la levodopa, mientras que una dieta pobre en proteínas o la administración oral de levodopa en ayunas puede potenciar su efecto terapéutico. Carbidopa/levodopa se puede administrar a los pacientes con enfermedad de Parkinson que estén tomando preparados multivitamínicos que contienen piridoxina (Vitamina B6).

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

3.1.9.8 ATORVASTATINA TABLETAS RECUBIERTAS 20 MG

Expediente : 19928399
Radicado : 20211176816
Fecha : 01/09/2021
Interesado : GENFAR S.A

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 20,719mg de atorvastatina Calcica cristalina equivalente a atorvastatina base 20.00000 mg,

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones

La atorvastatina está indicada como coadyuvante de la dieta en el manejo de las dislipoproteinemias. Útil en pacientes con múltiples factores de riesgo para enfermedad cardíaca coronaria, las cuales pueden incluir diabetes mellitus, historia de trombosis u otra enfermedad cerebrovascular o enfermedad cardíaca coronaria asintomática, para disminuir el riesgo de infarto de miocardio no fatal y trombosis no fatal.

Atorvastatina también está indicada para la reducción del colesterol total y colesterol ldl en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica y heterocigótica. Reduce el riesgo de infarto del miocardio no fatal, eventos cerebrales fatales y no fatales, angina, procedimientos de revascularización y necesidad de hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva en adultos con enfermedad coronaria clínicamente evidente, con niveles de colesterol controlado. Está indicada en pacientes con enfermedad vascular periférica o enfermedad cardíaca coronaria asintomática para disminuir el riesgo de infarto al miocardio no fatal y trombosis no fatal. Uso pediátrico para niños mayores de 6 años.

contraindicaciones

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad a sus componentes, enfermedad hepática o elevación persistente de las transaminasas séricas (más de tres veces el límite normal Superior), embarazo y lactancia.

Advertencias:

Utilícese con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática y/o que consuman cantidades sustanciales de alcohol. Pacientes con niveles elevados de cpk o sospecha de miopatía. No se recomienda el uso concomitante mcon ácido fusídico. Las mujeres de edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo adecuado y no tener planes de quedar embarazadas.

Este producto contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa (deficiencia de lactasa de lapp o mala absorción de glucosa - galactosa) no deben tomar este medicamento.

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

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión CO-EC_ATORVASTATINA_TAB REC_10mg & 20mg_PIL_L Fecha de revisión: 24 de agosto 2021 allegado mediante radicado No. 20211176816
- Información para prescribir versión CO-EC_ATORVASTATINA_TAB REC_10mg & 20mg_PI_L Fecha de revisión: 24 de agosto 2021 allegado mediante radicado No. 20211176816

Nueva dosificación

Posología: Antes de tomar Atorvastatina, el paciente debe haber llevado a cabo una dieta estándar para reducir los niveles de colesterol y debe continuar con ella durante el tratamiento con Atorvastatina.

La dosis debe individualizarse de acuerdo con los niveles basales del colesterol LDL, el objetivo del tratamiento y la respuesta del paciente.

La dosis inicial recomendada es de 10 mg una vez al día. El ajuste de la dosis se debe hacer a intervalos de 4 o más semanas. La dosis máxima es de 80 mg una vez al día.

Hipercolesterolemia primaria e hiperlipidemia combinada (mixta)

La mayoría de los pacientes se controlan con Atorvastatina 10 mg administrado una vez al día. La respuesta terapéutica se observa al cabo de 2 semanas y habitualmente se alcanza

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



la máxima respuesta terapéutica a las 4 semanas. La respuesta se mantiene durante el tratamiento crónico.

Hipercolesterolemia familiar heterocigótica

Los pacientes deben iniciar el tratamiento con 10 mg de Atorvastatina al día. Las dosis deben individualizarse y ajustarse cada 4 semanas hasta los 40 mg al día. Posteriormente, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 80 mg al día o se puede combinar 40 mg de atorvastatina una vez al día con un secuestrante de ácidos biliares.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica

Sólo se dispone de datos limitados.

La dosis de atorvastatina en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica es de 10 a 80 mg al día (ver sección 11.1). Atorvastatina debe utilizarse en terapia combinada con otros tratamientos hipolipemiantes (por ejemplo, aféresis de las LDL) en estos pacientes o si no se dispone de estos tratamientos.

Prevención de la enfermedad cardiovascular

En los estudios en prevención primaria la dosis fue 10 mg/día. Pueden ser necesarias dosis mayores a fin de alcanzar los niveles de colesterol LDL de acuerdo con las guías actuales.

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de la dosis.

Insuficiencia hepática

Atorvastatina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. Atorvastatina está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa.

Pacientes de edad avanzada

La eficacia y seguridad en pacientes mayores de 70 años, utilizando las dosis recomendadas, son similares a las observadas en la población general.

Población pediátrica

Hipercolesterolemia:

El uso en pediatría solo se debe realizar por médicos con experiencia en el tratamiento de la hiperlipidemia pediátrica y los pacientes deben ser re-evaluados de forma periódica para verificar su progreso.

La dosis inicial recomendada de atorvastatina, en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica a partir de los 10 años, es de 10 mg al día (ver sección 11.1). La dosis se puede aumentar hasta 80 mg al día, de acuerdo con la respuesta y la tolerabilidad. Las

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



dosis se deben individualizar de acuerdo con el objetivo recomendado del tratamiento. Los ajustes de dosis se deben realizar a intervalos de 4 o más semanas. El ajuste de la dosis hasta 80 mg al día está respaldado por los datos de estudios en adultos y por los datos clínicos limitados de estudios en niños con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (ver sección 9 y 11.1).

Se dispone de datos limitados de seguridad y eficacia en niños con hipercolesterolemia familiar heterocigótica de entre 6 y 10 años de edad procedentes de estudios abiertos. Atorvastatina no está indicada en el tratamiento de pacientes de menor de 10 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 9, 11.1 y 11.2, sin embargo no se puede realizar una recomendación posológica.

Para esta población pueden ser más adecuadas otras formas farmacéuticas/dosis.

Administración concomitante con otros medicamentos

En pacientes que tomen los antivirales contra la hepatitis C elbasvir/grazoprevir o letermovir para la profilaxis de la infección por citomegalovirus de forma concomitante con atorvastatina, la dosis de atorvastatina no superará los 20 mg/día.

No se recomienda el uso de atorvastatina en pacientes que toman letermovir administrado de forma concomitante con ciclosporina.

Forma de administración

Atorvastatina se administra por vía oral. La dosis diaria de atorvastatina se toma en una única toma y se puede administrar a cualquier hora con o sin comida.

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad a sus componentes, enfermedad hepática y/o elevación persistente de las transaminasas séricas (más de tres veces el límite normal superior), embarazo y lactancia.

Atorvastatina está contraindicada en pacientes:

- tratados con los antivirales contra la hepatitis C glecaprevir/pibrentasvir.

Nuevas precauciones o advertencias

Utilícese con precaución en pacientes con historia de enfermedad hepática y/o que consuman sustancias de alcohol. Pacientes con niveles elevados de CPK o sospecha de miopatía. No se recomienda el uso concomitante con ácido fusídico. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo adecuado y no tener planes de quedar embarazadas.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



El producto contiene lactosa, por lo tanto, no debe utilizarse este medicamento en pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o en pacientes con malabsorción de glucosa o galactosa.

Efectos hepáticos

Se recomienda realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de forma periódica. Se deben realizar pruebas de función hepática a los pacientes que desarrollen cualquier síntoma o signo que sugiera lesión hepática. Los pacientes que presenten un aumento en los niveles de transaminasas se deben controlar hasta que esta anomalía(s) quede(n) resuelta(s). En caso de un aumento persistente de las transaminasas 3 veces el valor máximo de normalidad, se recomienda una reducción de la dosis o la retirada de atorvastatina.

Atorvastatina debe utilizarse con precaución en pacientes que consuman cantidades importantes de alcohol y/o con antecedentes de enfermedad hepática.

Prevención del ictus mediante una reducción intensiva de los niveles de colesterol (SPARCL)

En un análisis post-hoc de los subtipos de ictus en pacientes sin enfermedad coronaria (EC) que habían padecido recientemente un ictus o un accidente isquémico transitorio (AIT), se observó que había una mayor incidencia de ictus hemorrágico en aquellos pacientes en tratamiento con atorvastatina 80 mg en comparación con placebo. Este incremento del riesgo se observó especialmente en pacientes con ictus hemorrágico previo o infarto lacunar en el momento de la inclusión en el estudio. Para pacientes con ictus hemorrágico previo o infarto lacunar, el balance beneficio riesgo de atorvastatina 80 mg es incierto, y se habrá de considerar cuidadosamente el potencial riesgo de ictus hemorrágico antes de iniciar el tratamiento.

Efectos en el musculoesquelético

Atorvastatina, como otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, puede afectar en raras ocasiones al músculo esquelético y producir mialgia, miositis y miopatía que pueden progresar a rabdomiólisis, una patología potencialmente mortal caracterizada por elevados niveles de creatina quinasa (CK) (> 10 veces el valor máximo de normalidad), mioglobinemia y mioglobinuria que puede producir insuficiencia renal.

Se han notificado casos muy raros de miopatía necrosante inmunomediada (MNIM) durante o tras el tratamiento con algunas estatinas. La MNIM se caracteriza clínicamente por debilidad muscular proximal persistente y elevación de la creatinina en el suero, que persiste a pesar de la interrupción del tratamiento con estatinas.

Antes de comenzar el tratamiento

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Atorvastatina se debe prescribir con precaución en aquellos pacientes con factores que pueden predisponer a la aparición de rabdomiólisis. Antes de comenzar el tratamiento con estatinas, se deben determinar los niveles de CK en las siguientes situaciones:

- Insuficiencia renal.
- Hipotiroidismo.
- Antecedentes personales o familiares de enfermedades musculares hereditarias.
- Antecedentes de toxicidad muscular por una estatina o un fibrato.
- Antecedentes de enfermedad hepática y/o cuando se consuman cantidades substanciales de alcohol.
- En población de edad avanzada (mayores de 70 años), la necesidad de estas determinaciones se debería valorar dependiendo de la existencia de otros factores predisponentes para el desarrollo de rabdomiólisis.
- Situaciones en las que se puede producir un aumento en los niveles plasmáticos, como interacciones (ver sección 6) y en poblaciones especiales, incluyendo subpoblaciones.

En todas las circunstancias enumeradas anteriormente, debe valorarse el riesgo del tratamiento frente a su posible beneficio y, se recomienda la vigilancia clínica del paciente. Si inicialmente los niveles de CK se encuentran significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad), el tratamiento no debe instaurarse.

Determinación de la creatina quinasa

Los niveles de creatina quinasa (CK) no se deben determinar después de realizar un ejercicio físico intenso o en presencia de una causa alternativa que pueda explicar un incremento de la CK, ya que esto dificulta la interpretación del resultado. Si inicialmente los valores de CK están significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad), la determinación deberá repetirse de 5 a 7 días más tarde para confirmar estos resultados.

Durante el tratamiento

- Debe indicarse a los pacientes que comuniquen rápidamente cualquier dolor, calambres o debilidad muscular, especialmente si se acompaña de fiebre y malestar.
- Si estos síntomas se presentan en pacientes que están en tratamiento con atorvastatina, se deben determinar sus niveles de CK. Si estos niveles resultan significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad) el tratamiento se debe interrumpir.
- En los casos en los que los síntomas sean graves y supongan molestias diarias para el paciente, se debe valorar la interrupción del tratamiento, incluso aunque los niveles de CK se encuentren elevados ≤ 5 veces el valor máximo de normalidad.
- Si los síntomas desaparecen y los niveles de CK se normalizan, se puede considerar la reintroducción de atorvastatina o bien la de otra estatina alternativa, a dosis más bajas y bajo estrecha vigilancia del paciente.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Debe interrumpirse el tratamiento con atorvastatina, si se produce una elevación clínicamente significativa de los niveles de CK (> 10 veces el valor máximo de normalidad), o si se diagnostica o sospecha rabdomiólisis.

Tratamiento concomitante con otros medicamentos

El riesgo de rabdomiólisis aumenta cuando se administra de forma concomitante atorvastatina con ciertos medicamentos que pueden incrementar su concentración plasmática, como inhibidores potentes de la CYP3A4 o proteínas transportadoras (por ejemplo, ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, letermovir e inhibidores de la proteasa del VIH incluyendo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, etc.). El riesgo de miopatía, también puede verse incrementado, por el uso concomitante de gemfibrozilo y otros derivados del ácido fibríco, antivirales para el tratamiento de la hepatitis C (VHC) (por ejemplo, boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), eritromicina, niacina o ezetimiba. Se deben considerar, cuando sea posible, terapias alternativas (que no interaccionen), en lugar de estos medicamentos.

En los casos en los que la administración conjunta de estos medicamentos con atorvastatina sea necesaria, debe valorarse con cuidado el beneficio y el riesgo. Durante el tratamiento con medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, se recomienda una dosis máxima de atorvastatina más baja. Además, en el caso de potentes inhibidores de la CYP3A4, debe considerarse una dosis inicial de atorvastatina más baja y se recomienda el seguimiento clínico de estos pacientes.

Atorvastatina no se debe administrar concomitantemente con formulaciones sistémicas de ácido fusídico o en los 7 días siguientes a la suspensión del tratamiento con ácido fusídico. En los pacientes en los que el uso de ácido fusídico sistémico se considera esencial, se debe suspender el tratamiento con estatinas durante el tratamiento con ácido fusídico. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían ácido fusídico en combinación con estatinas (ver sección 6). Se debe aconsejar a los pacientes que acudan inmediatamente a su médico si presentan síntomas de debilidad muscular, dolor o dolor a la palpación.

Se puede reanudar el tratamiento con estatinas siete días después de la última dosis de ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, cuando sea necesaria una administración prolongada de ácido fusídico sistémico (p. ej., para el tratamiento de infecciones graves), la necesidad de administrar concomitantemente atorvastatina y ácido fusídico únicamente se debe considerar caso por caso y bajo una estrecha supervisión médica.

Población pediátrica

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



No se ha observado ningún efecto clínicamente significativo sobre el crecimiento y la madurez sexual en un estudio de 3 años basado en la evaluación de la madurez y el desarrollo general, la evaluación de la clasificación de Tanner y la medición de la altura y el peso.

Enfermedad pulmonar intersticial

Excepcionalmente se han notificado con algunas estatinas casos de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con tratamientos de larga duración (ver sección 9). Los síntomas pueden incluir disnea, tos improductiva y malestar general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, el tratamiento con estatinas debe interrumpirse.

Diabetes Mellitus

Algunas evidencias sugieren que las estatinas aumentan la glucosa en sangre y en algunos pacientes en riesgo de desarrollo de diabetes, pueden producir niveles de hiperglucemia donde los cuidados de la diabetes son necesarios. Este riesgo, sin embargo, es compensado por la reducción del riesgo cardiovascular con estatinas, por tanto no debe ser una razón para interrumpir el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo (glucemia en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/L o de 100,8 a 124,2 mg/dL, IMC > 30 kg/m², aumento de triglicéridos, hipertensión) deben ser controlados desde el punto de vista clínico y bioquímico de acuerdo a las guías nacionales.

Reacciones a medicamentos con eosinofilia y síntomas sintéticos (DRESS)

Se ha informado de reacciones farmacológicas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en asociación con el tratamiento atorvastatina. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de las manifestaciones cutáneas graves y se los debe vigilar de cerca. El tratamiento debe suspenderse ante la primera aparición de erupción cutánea, lesiones de las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad cutánea.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Nuevas reacciones adversas

En la base de datos de los ensayos clínicos de atorvastatina controlados con placebo, que incluyen 16.066 pacientes (8.755 con atorvastatina vs. 7311 con placebo), tratados durante un periodo medio de 53 semanas, un 5,2% de los pacientes tratados con atorvastatina

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



abandonaron el tratamiento a causa de los efectos secundarios en comparación con un 4,0% de los pacientes tratados con placebo.

En base a los datos de los estudios clínicos y de la amplia experiencia postcomercialización, se presenta a continuación el perfil de reacciones adversas de atorvastatina.

Se ordenan las frecuencias estimadas para reacciones adversas de acuerdo con el siguiente criterio: frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy rara ($\leq 1/10.000$).

Infecciones e infestaciones:

Frecuente: nasofaringitis

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raro: trombocitopenia

Trastornos del sistema inmune

Frecuente: reacciones alérgicas

Muy raro: anafilaxia

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuente: hiperglucemia

Poco frecuente: hipoglucemia, ganancia de peso, anorexia

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuente: pesadillas, insomnio

Trastornos del sistema nervioso Frecuente: cefalea

Poco frecuente: mareos, parestesia, hipoestesia, disgeusia, amnesia

Raro: neuropatía periférica

Trastornos oculares

Poco frecuente: visión borrosa

Rara: alteración visual

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuente: acúfenos

Muy raros: pérdida de audición

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuente: dolor faringolaríngeo, epistaxis

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: estreñimiento, flatulencia, dispepsia, náuseas, diarrea

Poco frecuentes: vómitos, dolor abdominal superior e inferior, eructos, pancreatitis

Trastornos hepato-biliares

Poco frecuente: hepatitis

Raras: colestasis

Muy raras: insuficiencia hepática

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuente: urticaria, erupción cutánea, prurito, alopecia

Rara: edema angioneurótico, dermatitis bullosa incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica

Frecuencia no conocida: Reacciones a medicamentos con eosinofilia y síntomas sintéticos (DRESS).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: mialgia, artralgia, dolor en las extremidades, espasmos musculares, hinchazón en las articulaciones, dolor de espalda.

Poco frecuente: dolor de cuello, fatiga muscular

Raras: miopatía, miositis, rabdomiolisis, rotura muscular, tendinopatía a veces complicada con ruptura.

Frecuencia no conocida: Miopatía necrosante inmunomediada

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy raros: ginecomastia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: malestar, astenia, dolor torácico, edema periférico, fatiga, pirexia

Exploraciones complementarias

Frecuente: test de función hepática anormal, niveles elevados de creatina quinasa en sangre. Poco frecuente: test de glóbulos blancos en orina positivo.

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se han notificado elevaciones en los niveles de las transaminasas séricas en los pacientes que recibían atorvastatina. Estos cambios fueron normalmente leves, transitorios y no requirieron interrupción del tratamiento. En un 0,8% de los pacientes que recibían atorvastatina se produjeron elevaciones clínicamente importantes (>3 veces por encima del valor máximo de



normalidad) de las transaminasas séricas. Estas elevaciones estuvieron relacionadas con la dosis y fueron reversibles en todos los pacientes.

En ensayos clínicos, al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, un 2,5% de los pacientes tratados con atorvastatina presentaron niveles elevados de creatina quinasa en suero 3 veces superiores al máximo de normalidad. En un 0,4% de los pacientes tratados con atorvastatina se observaron incrementos en valores 10 veces superiores al límite máximo de normalidad.

Población pediátrica

Los pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 10 y 17 años de edad tratados con atorvastatina tuvieron un perfil de reacciones adversas en general similar al de los pacientes tratados con placebo, las reacciones adversas más frecuentes observadas en ambos grupos, con independencia de la evaluación de la causalidad, fueron las infecciones. No se observó ningún efecto clínicamente significativo sobre el crecimiento y la madurez sexual en un estudio de 3 años basado en la evaluación de la madurez y el desarrollo general, la evaluación de la clasificación de Tanner y la medición de la altura y el peso. El perfil de seguridad y tolerabilidad en pacientes pediátricos fue similar al perfil de seguridad conocido de la atorvastatina en pacientes adultos.

La base de datos de seguridad clínica incluye datos de seguridad de 520 pacientes pediátricos que recibieron atorvastatina, de los cuales 7 eran <6 años, 121 estaban en el intervalo entre 6 a 9 años y 392 pacientes estaban en el intervalo de 10 a 17 años. Según los datos disponibles, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en niños son similares a los notificados en adultos. Se han notificado los siguientes efectos adversos con algunas estatinas:

- Disfunción sexual.
- Depresión.
- Casos aislados de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente en tratamiento a largo plazo.
- Diabetes Mellitus: La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas $\geq 5,6$ mmol/L ó $\geq 100,8$ mg/dL, IMC > 30 kg/m², triglicéridos elevados, antecedentes de hipertensión arterial).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas directamente a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia o a Sanofi.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Nuevas interacciones

Efecto de medicamentos administrados concomitantemente con atorvastatina

Atorvastatina se metaboliza por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y es un sustrato de los transportadores hepáticos, el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1) y 1B3 (OATP1B3). Los metabolitos de atorvastatina son sustratos del OATP1B1. Además, atorvastatina está identificada como un sustrato de la proteína de resistencia a múltiples fármacos 1 (MDR1) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), que puede limitar la absorción intestinal y el aclaramiento biliar de atorvastatina (ver sección 11.2). La administración concomitante de medicamentos que son inhibidores de la CYP3A4 o de proteínas transportadoras puede producir niveles elevados de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y un aumento del riesgo de miopatía. El riesgo también puede estar aumentado por la administración concomitante de atorvastatina con otros medicamentos con potencial para inducir miopatía, como derivados del ácido fibríco y ezetimiba.

Inhibidores de la CYP3A4

Los inhibidores potentes de la CYP3A4 han demostrado que producen concentraciones notablemente elevadas de atorvastatina (ver Tabla 1 y la información específica a continuación). Debe evitarse en lo posible, la administración concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiropentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, algunos antivirales utilizados para el tratamiento del VHC (por ejemplo, elbasvir/grazoprevir) e inhibidores de la proteasa del VIH incluyendo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.). En los casos que no pueda evitarse la administración concomitante de estos medicamentos con atorvastatina, se debe considerar el uso de dosis inicial y máxima inferiores de atorvastatina y se recomienda el adecuado seguimiento clínico del paciente (ver Tabla 1).

Los inhibidores moderados de la CYP3A4 (por ejemplo, eritromicina, diltiazem, verapamilo y fluconazol) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de atorvastatina (ver Tabla 1). Se ha observado un aumento en el riesgo de miopatía con el uso de eritromicina en combinación con estatinas. No se han realizado estudios de interacción para evaluar los efectos de amiodarona o verapamilo sobre atorvastatina. Se sabe que tanto amiodarona como verapamilo inhiben la actividad de la CYP3A4 y que su administración concomitante con atorvastatina puede llevar a una mayor exposición a atorvastatina. Por tanto, debe considerarse una dosis máxima de atorvastatina más baja y se recomienda el adecuado seguimiento clínico del paciente cuando se usa con inhibidores moderados de la CYP3A4. Se recomienda el adecuado seguimiento clínico tras el inicio o tras un ajuste de dosis del inhibidor.

Inductores de la CYP3A4

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La administración conjunta de atorvastatina con inductores del citocromo P450 3A4 (por ejemplo, efavirenz, rifampicina, hierba de San Juan) puede reducir de forma variable las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Debido al mecanismo de interacción doble de la rifampicina, (inducción del citocromo P450 3A4 e inhibición del transportador OATP1B1 del hepatocito), se recomienda la administración simultánea de atorvastatina con rifampicina, ya que la administración de atorvastatina tras la administración de rifampicina se ha asociado con una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Sin embargo, se desconoce el efecto de rifampicina sobre las concentraciones de atorvastatina en los hepatocitos, no obstante, si no se puede evitar la administración concomitante, se debe monitorizar cuidadosamente la eficacia en los pacientes.

Inhibidores de los transportadores

Los inhibidores de las proteínas transportadoras pueden aumentar la exposición sistémica a atorvastatina. Ciclosporina y letermovir son inhibidores de los transportadores implicados en la distribución de atorvastatina, es decir de OATP1B1/1B3, P-gp, y BCRP lo que conduce a un aumento en la exposición sistémica de atorvastatina (ver Tabla 1). Se desconoce el efecto de la inhibición de los transportadores hepáticos sobre la exposición a atorvastatina en el hepatocito. Si su administración concomitante no puede evitarse, se recomienda la reducción de la dosis y el seguimiento clínico de la eficacia (ver Tabla 1).

No se recomienda el uso de atorvastatina en pacientes que toman letermovir administrado de forma concomitante con ciclosporina (ver sección 5).

Gemfibrozilo/derivados del ácido fibríco

El uso de fibratos se ha asociado ocasionalmente con acontecimientos relacionados con el músculo, incluyendo rabdomiólisis. El riesgo estos acontecimientos puede aumentar con la administración concomitante de derivados del ácido fibríco y atorvastatina. Si su administración concomitante no puede evitarse, debe utilizarse la dosis más baja posible de atorvastatina para alcanzar el objetivo terapéutico y debe monitorizarse adecuadamente al paciente (ver sección 5).

Ezetimiba

El uso de ezetimiba en monoterapia se asocia con acontecimientos relacionados con el músculo, incluyendo rabdomiólisis. El riesgo de esos acontecimientos puede por tanto estar aumentado con el uso concomitante de ezetimiba y atorvastatina. Se recomienda una adecuada monitorización clínica de estos pacientes.

Colestipol

Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos fueron inferiores (proporción de concentración de atorvastatina: 0,74) cuando colestipol se

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



administró junto con atorvastatina. No obstante, los efectos sobre los lípidos fueron mayores cuando se administraron conjuntamente atorvastatina y colestipol que cuando los medicamentos se administraron por separado.

Ácido fusídico

El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, puede aumentar con la administración concomitante de ácido fusídico sistémico y estatinas. El mecanismo de esta interacción (farmacodinámico, farmacocinético o ambos) todavía se desconoce. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían esta combinación.

Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, se debe suspender el tratamiento con atorvastatina durante el tratamiento con ácido fusídico.

Colchicina

Aunque no se han realizado estudios de interacciones con atorvastatina y colchicina, se han notificado casos de miopatía con atorvastatina cuando se administró de forma conjunta con colchicina, por lo que debe procederse con suma cautela cuando se prescriba atorvastatina con colchicina.

Efecto de atorvastatina sobre medicamentos concomitantes

Digoxina

Cuando se administraron conjuntamente dosis múltiples de digoxina y 10 mg de atorvastatina, las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario de digoxina aumentaron ligeramente. Los pacientes tratados con digoxina deben ser monitorizados de forma adecuada.

Anticonceptivos orales

La administración conjunta de atorvastatina con anticonceptivos orales produjo un aumento de las concentraciones plasmáticas de noretindrona y etinil estradiol.

Warfarina

En un ensayo clínico en pacientes que recibían tratamiento crónico con Warfarina, la administración concomitante de 80 mg al día de atorvastatina con Warfarina produjo una pequeña reducción de aproximadamente 1,7 segundos en el tiempo de protrombina durante los primeros 4 días de tratamiento, que volvió a la normalidad en 15 días de tratamiento con atorvastatina. Aunque solo se han notificado muy raros casos de interacciones clínicamente significativas con anticoagulantes, debe determinarse el tiempo de protrombina antes de iniciar el tratamiento con atorvastatina en pacientes que reciban anticoagulantes cumarínicos y con una frecuencia suficiente al inicio del tratamiento para asegurar que no se produce una alteración significativa del tiempo de protrombina. Una vez que se haya determinado el tiempo de protrombina, podrán monitorizarse los tiempos de

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



protrombina a los intervalos normalmente recomendados para los pacientes que reciben anticoagulantes cumarínicos. Si se cambia la dosis o se interrumpe el tratamiento con atorvastatina, debe repetirse el mismo procedimiento. El tratamiento con atorvastatina no se ha asociado con hemorragias o cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no reciben anticoagulantes.

Población pediátrica

Solo se han realizado estudios de interacción fármaco-fármaco en adultos. No se conoce el grado de las interacciones en la población pediátrica. Para la población pediátrica se deben tener en cuenta las interacciones anteriormente mencionadas en adultos y las advertencias de la sección 5.

Interacciones farmacológicas

Tabla 1: Efecto de los medicamentos administrados concomitantemente sobre la farmacocinética de atorvastatina

Medicamento administrado concomitantemente y	Atorvastatina		
	Dosis (mg)	Proporción del AUC ^a	Recomendación clínica ^a

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



régimen posológico			
Glecaprevir 400 mg OD/ Pibrentasvir 120 mg OD, 7 días	10 mg OD durante 7 días	8,3	La administración concomitante con medicamentos que contienen glecaprevir o pibrentasvir está contraindicada (ver sección 4).
Tipranavir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg BID, 8 días (días del 14 al 21)	40 mg el día 1, 10 mg el día 20	9,4	En casos en que la administración concomitante con atorvastatina es necesaria, no superar los 10 mg de atorvastatina al día. Se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Telaprevir 750 mg cada 8 h, 10 días	20 mg, SD	7,9	
Ciclosporina 5,2 mg/kg/día, dosis estable	10 mg OD durante 28 días	8,7	
Lopinavir 400 mg BID/Ritonavir 100 mg BID, 14 días	20 mg OD durante 4 días	5,9	En casos en que la administración concomitante con atorvastatina es necesaria, se recomienda la dosis de mantenimiento de atorvastatina más baja. Con dosis de atorvastatina superiores a 20 mg, se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Clarithromicina 500 mg BID, 9 días	80 mg OD durante 8 días	4,5	
Saquinavir 400 mg BID/ Ritonavir (300 mg BID los días 5-7, aumentar a 400 mg BID el día 8), días 4-18, 30 min después de la dosis de atorvastatina	40 mg OD durante 4 días	3,9	En casos en que la administración concomitante con atorvastatina es necesaria, se recomienda la dosis de mantenimiento de atorvastatina más baja. Con dosis de atorvastatina superiores a 40 mg, se

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



			recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Darunavir 300 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 9 días	10 mg OD durante 4 días	3,4	
Itraconazol 200 mg OD, 4 días	40 mg SD	3,3	
Fosamprenavir 700 mg BID/Ritonavir 100 mg BID, 14 días	10 mg OD durante 4 días	2,5	
Elbasvir 50 mg OD/Grazoprevir 200 mg OD, 13 días	10 mg SD	1,95	La dosis de atorvastatina no superará una dosis diaria de 20 mg durante la administración concomitante con medicamentos que contengan elbasvir o grazoprevir.
Letemovir 480 mg OD, 10 días	20 mg SD	3,29	La dosis de atorvastatina no superará una dosis diaria de 20 mg durante la administración concomitante con medicamentos que contengan letermovir.
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 días	10 mg OD durante 28 días	1,74	Sin recomendación específica.
Zumo de pomelo, 240 ml OD*	40 mg, SD	1,37	No se recomienda la administración concomitante de grandes cantidades de zumo de pomelo y atorvastatina.
Diltiazem 240 OD, 28 días	40 mg, SD	1,51	Tras el inicio o después de un ajuste de dosis de diltiazem, se recomienda la adecuada monitorización clínica

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



			de estos pacientes.
Eritromicina 500 mg QJD, 7 días	10 mg, SD	1,33	Se recomienda la dosis máxima más baja y la monitorización clínica de estos pacientes.
Amlodipino 10 mg, dosis única	80 mg, SD	1,18	Sin recomendación específica.
Cimetidina 300 mg QJD, 2 semanas	10 mg OD durante 2 semanas	1,00	Sin recomendación específica.
Colestipol 10 g BID, 24 semanas	40 mg OD durante 8 semanas	0,74**	Sin recomendación específica.
Suspensión antiácida de hidróxidos de magnesio y aluminio, 30 ml QJD, 17 días	10 mg OD durante 15 días	0,66	Sin recomendación específica.
Efavirenz 600 mg OD, 14 días	10 mg durante 3 días	0,59	Sin recomendación específica.
Rifampicina 600 mg OD, 7 días (administración concomitante)	40 mg SD	1,12	Si no se puede evitar la administración concomitante, se recomienda la administración simultánea de atorvastatina con rifampicina, con monitorización clínica.
Rifampicina 600 mg OD, 5 días (dosis separadas)	40 mg SD	0,20	
emfibrozilo 600 mg BID, 7 días	40 mg SD	1,35	Se recomienda la dosis de inicial más baja y la monitorización clínica de estos pacientes.
Fenofibrato 160 mg OD, 7 días	40 mg SD	1,03	Se recomienda la dosis de inicial más baja y la monitorización clínica de estos pacientes.
Boceprevir 800 mg TID, 7 días	40 mg SD	2,3	Se recomienda una dosis de inicio inferior y la monitorización clínica de estos pacientes. La dosis de atorvastatina no debe superar una dosis diaria de 20 mg durante la
			administración concomitante con boceprevir.

& Representa la proporción de tratamientos (medicamento administrado concomitantemente con atorvastatina frente a atorvastatina sola).

Ver la significación clínica en las secciones 5 y 6.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



* Contiene uno o más componentes que inhiben la CYP3A4 y puede aumentar la concentración plasmática de medicamentos metabolizados por el CYP3A4. La ingesta de un vaso de 240 ml de zumo de pomelo también produjo una reducción del AUC del 20,4% del metabolito activo ortohidroxi. Grandes cantidades de zumo de pomelo (más de 1,2 l al día durante 5 días) aumentaron el AUC de atorvastatina 2,5 veces y el AUC de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (atorvastatina y metabolitos) 1,3 veces.

** Proporción basada en una única muestra tomada 8-16 h tras la dosis.

OD = una vez al día; SD = dosis única; BID = dos veces al día; TID = tres veces al día; QID = cuatro veces al día

Tabla 2: Efecto de atorvastatina sobre la farmacocinética de medicamentos administrados concomitantemente

Atorvastatina y régimen posológico	Medicamentos administrados concomitantemente		
	Medicamento/Dosis (mg)	Proporción del AUC&	Recomendación clínica
80 mg OD durante 10 días	Digoxina 0,25 mg OD, 20 días	1,15	Los pacientes que reciben digoxina deben ser monitorizados adecuadamente.
40 mg OD durante 22 días	Anticonceptivos orales OD, 2 meses - Noretindrona 1 mg - Etilnil estradiol 35 µg	1,28 1,19	Sin recomendación específica.
80 mg OD durante 15 días	*Fenazona 600 mg SD	1,03	Sin recomendación específica.
10 mg SD	Tripranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 7 días	1,08	Sin recomendación específica.
10 mg OD durante 4 días	Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 días	0,73	Sin recomendación específica.
10 mg OD durante 4 días	Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 días	0,99	Sin recomendación específica

& Representa la proporción de tratamientos (medicamento administrado concomitantemente con atorvastatina frente a atorvastatina sola).

* La administración concomitante de dosis múltiples de atorvastatina y fenazona mostró pocos efectos o efectos indetectables sobre el aclaramiento de fenazona.

OD = una vez al día; SD = dosis única, BID = dos veces al día.



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

3.1.9.9 ATORVASTATINA 40 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 19962943
Radicado : 20211176799
Fecha : 01/09/2021
Interesado : GENFAR S.A

Composición:

Cada tableta recubierta contiene atorvastatina calcica trihidrato 43,298 mg equivalente a atorvastatina base 40mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Coadyuvante en el manejo de las dislipoproteinemias.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a sus componentes, enfermedad hepática o elevación persistente de las transaminasas séricas (más de tres veces el límite normal superior), embarazo y lactancia. advertencias: utilícese con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática y/o que consuman cantidades sustanciales de alcohol. Pacientes con niveles elevados de cpk o sospecha de miopatía. No se recomienda el uso concomitante con ácido fusídico. Las mujeres de edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo adecuado y no tener planes de quedar embarazadas.

Solicitud: El interesado 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 / posología
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión CO_ATOMVASTATINA_TAB REC_40mg_PIL_L Fecha de revisión: 26 de agosto 2021 allegado mediante radicado 20211176799
- Información para prescribir versión CO_ATOMVASTATINA_TAB REC_40mg_PIL_L Fecha de revisión: 26 de agosto 2021 allegado mediante radicado 20211176799

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Nueva dosificación

La dosis debe individualizarse de acuerdo con los niveles basales del colesterol LDL, el objetivo del tratamiento y la respuesta del paciente.

La dosis inicial recomendada es de 10 mg una vez al día. El ajuste de la dosis se debe hacer a intervalos de 4 o más semanas. La dosis máxima es de 80 mg una vez al día.

Hipercolesterolemia primaria e hiperlipidemia combinada (mixta)

La mayoría de los pacientes se controlan con atorvastatina 10 mg administrado una vez al día. La respuesta terapéutica se observa al cabo de 2 semanas y habitualmente se alcanza la máxima respuesta terapéutica a las 4 semanas. La respuesta se mantiene durante el tratamiento crónico.

Hipercolesterolemia familiar heterocigótica

Los pacientes deben iniciar el tratamiento con 10 mg de atorvastatina al día. Las dosis deben individualizarse y ajustarse cada 4 semanas hasta los 40 mg al día. Posteriormente, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 80 mg al día o se puede combinar 40 mg de atorvastatina una vez al día con un secuestrante de ácidos biliares.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica

Sólo se dispone de datos limitados.

La dosis de atorvastatina en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica es de 10 a 80 mg al día (ver sección 4.1). Atorvastatina debe utilizarse en terapia combinada con otros tratamientos hipolipemiantes (por ejemplo, aféresis

de las LDL) en estos pacientes o si no se dispone de estos tratamientos.

Prevención de la enfermedad cardiovascular

En los estudios en prevención primaria la dosis fue 10 mg/día. Pueden ser necesarias dosis mayores a fin de alcanzar los niveles de colesterol LDL de acuerdo con las guías actuales.

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de la dosis (ver sección 3.4).

Insuficiencia hepática

Atorvastatina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 3.4 y 4.2). Atorvastatina está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa (ver sección 3.3).

Pacientes de edad avanzada

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La eficacia y seguridad en pacientes mayores de 70 años, utilizando las dosis recomendadas, son similares a las observadas en la población general.

Población pediátrica

Hipercolesterolemia

El uso en pediatría solo se debe realizar por médicos con experiencia en el tratamiento de la hiperlipidemia pediátrica y los pacientes deben ser reevaluados de forma periódica para verificar su progreso.

La dosis inicial recomendada de atorvastatina, en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica a partir de los 10 años, es de 10 mg al día, (ver sección 4.1). La dosis se puede aumentar hasta 80 mg al día, de acuerdo con la respuesta y la tolerabilidad. Las dosis se deben individualizar de acuerdo con el objetivo recomendado del tratamiento. Los ajustes de dosis se deben realizar a intervalos de 4 o más semanas. El ajuste de la dosis hasta 80 mg al día está respaldado por los datos de estudios en adultos y por los datos clínicos limitados de estudios en niños con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (ver secciones 3.8 y 4.1).

Se dispone de datos limitados de seguridad y eficacia en niños con hipercolesterolemia familiar. Se dispone de datos limitados de seguridad y eficacia en niños con hipercolesterolemia familiar heterocigótica de entre 6 y 10 años de edad procedentes de estudios abiertos. Atorvastatina no está indicada en el tratamiento de pacientes de menos de 10 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 3.8, 4.1 y 4.2, sin embargo no se puede realizar una recomendación posológica.

Para esta población pueden ser más adecuadas otras formas farmacéuticas/dosis.

Administración concomitante con otros medicamentos

En pacientes que tomen los antivirales contra la hepatitis C elbasvir/grazoprevir o letermovir para la profilaxis de la infección por citomegalovirus de forma concomitante con atorvastatina, la dosis de atorvastatina no superará los 20 mg/día (ver las secciones 3.4 y 3.5).

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad a sus componentes, enfermedad hepática o evaluación persistente de las transaminasas séricas (más de 3 veces el límite normal superior), embarazo y lactancia.

Atorvastatina está contraindicada en pacientes:

- tratados con los antivirales contra la hepatitis C glecaprevir/pibrentasvir.

Nuevas precauciones o advertencias

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Utilícese con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática y/o que consuman cantidades sustanciales de alcohol. Pacientes con niveles elevados de CPK o sospecha de miopatía. No se recomienda el uso concomitante con ácido fusídico. Las mujeres de edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo adecuado y no tener planes de quedar embarazadas.

Efectos hepáticos

Se recomienda realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de forma periódica. Se deben realizar pruebas de función hepática a los pacientes que desarrollen cualquier síntoma o signo que sugiera lesión hepática. Los pacientes que presenten un aumento en los niveles de transaminasas se deben controlar hasta que esta anomalía(s) quede(n) resuelta(s). En caso de un aumento persistente de las transaminasas 3 veces el valor máximo de normalidad, se recomienda una reducción de la dosis o la retirada de atorvastatina (ver sección 3.8).

Atorvastatina debe utilizarse con precaución en pacientes que consuman cantidades importantes de alcohol y/o con antecedentes de enfermedad hepática.

Prevención del ictus mediante una reducción intensiva de los niveles de colesterol (SPARCL)

En un análisis post-hoc de los subtipos de ictus en pacientes sin enfermedad coronaria (EC) que habían padecido recientemente un ictus o un accidente isquémico transitorio (AIT), se observó que había una mayor incidencia de ictus hemorrágico en aquellos pacientes en tratamiento con atorvastatina 80 mg en comparación con placebo. Este incremento del riesgo se observó especialmente en pacientes con ictus hemorrágico previo o infarto lacunar en el momento de la inclusión en el estudio. Para pacientes con ictus hemorrágico previo o infarto lacunar, el balance beneficio riesgo de atorvastatina 80 mg es incierto, y se habrá de considerar cuidadosamente el potencial riesgo de ictus hemorrágico antes de iniciar el tratamiento (ver sección 4.1).

Efectos en el musculoesquelético

Atorvastatina, como otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, puede afectar en raras ocasiones al músculo esquelético y producir mialgia, miositis y miopatía que pueden progresar a rabdomiólisis, una patología potencialmente mortal caracterizada por elevados niveles de creatina quinasa (CK) (> 10 veces el valor máximo de normalidad), mioglobulinemia y mioglobulinuria que puede producir insuficiencia renal.

Se han notificado casos muy raros de miopatía necrosante inmunomediada (MNIM) durante o tras el tratamiento con algunas estatinas. La MNIM se caracteriza clínicamente por debilidad muscular proximal persistente y elevación de la creatinina en el suero, que persiste a pesar de la interrupción del tratamiento con estatinas.

Antes de comenzar el tratamiento

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Atorvastatina se debe prescribir con precaución en aquellos pacientes con factores que pueden predisponer a la aparición de rabdomiólisis. Antes de comenzar el tratamiento con estatinas, se deben determinar los niveles de CK en las siguientes situaciones:

- Insuficiencia renal.
- Hipotiroidismo.
- Antecedentes personales o familiares de enfermedades musculares hereditarias.
- Antecedentes de toxicidad muscular por una estatina o un fibrato.
- Antecedentes de enfermedad hepática y/o cuando se consuman cantidades substanciales de alcohol.
- En población de edad avanzada (mayores de 70 años), la necesidad de estas determinaciones se debería valorar dependiendo de la existencia de otros factores predisponentes para el desarrollo de rabdomiólisis.
- Situaciones en las que se puede producir un aumento en los niveles plasmáticos, como interacciones (ver sección 3.5) y en poblaciones especiales, incluyendo subpoblaciones genéticas (ver sección 4.2).

En todas las circunstancias enumeradas anteriormente, debe valorarse el riesgo del tratamiento frente a su posible beneficio y, se recomienda la vigilancia clínica del paciente. Si inicialmente los niveles de CK se encuentran significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad), el tratamiento no debe instaurarse.

Determinación de la creatina quinasa

Los niveles de creatina quinasa (CK) no se deben determinar después de realizar un ejercicio físico intenso o en presencia de una causa alternativa que pueda explicar un incremento de la CK, ya que esto dificulta la interpretación del resultado. Si inicialmente los valores de CK están significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad), la determinación deberá repetirse de 5 a 7 días más tarde para confirmar estos resultados.

Durante el tratamiento

- Debe indicarse a los pacientes que comuniquen rápidamente cualquier dolor, calambres o debilidad muscular, especialmente si se acompaña de fiebre y malestar.
- Si estos síntomas se presentan en pacientes que están en tratamiento con atorvastatina, se deben determinar sus niveles de CK. Si estos niveles resultan significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad) el tratamiento se debe interrumpir.
- En los casos en los que los síntomas sean graves y supongan molestias diarias para el paciente, se debe valorar la interrupción del tratamiento, incluso aunque los niveles de CK se encuentren elevados ≤ 5 veces el valor máximo de normalidad.
- Si los síntomas desaparecen y los niveles de CK se normalizan, se puede considerar la reintroducción de atorvastatina o bien la de otra estatina alternativa, a dosis más bajas y bajo estrecha vigilancia del paciente.
- Debe interrumpirse el tratamiento con atorvastatina, si se produce una elevación clínicamente significativa de los niveles de CK (> 10 veces el valor máximo de normalidad), o si se diagnostica o sospecha rabdomiólisis.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Tratamiento concomitante con otros medicamentos

El riesgo de rabdomiólisis aumenta cuando se administra de forma concomitante atorvastatina con ciertos medicamentos que pueden incrementar su concentración plasmática, como inhibidores potentes de la CYP3A4 o proteínas transportadoras (por ejemplo, ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, letermovir e inhibidores de la proteasa del VIH incluyendo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, etc.). El riesgo de miopatía, también puede verse incrementado, por el uso concomitante de gemfibrozilo y otros derivados del ácido fíbrico, antivirales para el tratamiento de la hepatitis C (VHC) (por ejemplo, boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), eritromicina, niacina o ezetimiba. Se deben considerar, cuando sea posible, terapias alternativas (que no interaccionen), en lugar de estos medicamentos.

En los casos en los que la administración conjunta de estos medicamentos con atorvastatina sea necesaria, debe valorarse con cuidado el beneficio y el riesgo. Durante el tratamiento con medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, se recomienda una dosis máxima de atorvastatina más baja. Además, en el caso de potentes inhibidores de la CYP3A4, debe considerarse una dosis inicial de atorvastatina más baja y se recomienda el seguimiento clínico de estos pacientes (ver sección 3.5).

Atorvastatina no se debe administrar concomitantemente con formulaciones sistémicas de ácido fusídico o en los 7 días siguientes a la suspensión del tratamiento con ácido fusídico. En los pacientes en los que el uso de ácido fusídico sistémico se considera esencial, se debe suspender el tratamiento con estatinas durante el tratamiento con ácido fusídico. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían ácido fusídico en combinación con estatinas (ver sección 3.5). Se debe aconsejar a los pacientes que acudan inmediatamente a su médico si presentan síntomas de debilidad muscular, dolor o dolor a la palpación.

Se puede reanudar el tratamiento con estatinas siete días después de la última dosis de ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, cuando sea necesaria una administración prolongada de ácido fusídico sistémico (p. ej., para el tratamiento de infecciones graves), la necesidad de administrar concomitantemente atorvastatina y ácido fusídico únicamente se debe considerar caso por caso y bajo una estrecha supervisión médica.

Población pediátrica

No se ha observado ningún efecto clínicamente significativo sobre el crecimiento y la madurez sexual en un estudio de 3 años basado en la evaluación de la madurez y el desarrollo general, la evaluación de la clasificación de Tanner y la medición de la altura y el peso (ver sección 3.8).

Enfermedad pulmonar intersticial

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Excepcionalmente se han notificado con algunas estatinas casos de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con tratamientos de larga duración (ver sección 3.8). Los síntomas pueden incluir disnea, tos improductiva y malestar general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, el tratamiento con estatinas debe interrumpirse.

Diabetes Mellitus

Algunas evidencias sugieren que las estatinas aumentan la glucosa en sangre y en algunos pacientes en riesgo de desarrollo de diabetes, pueden producir niveles de hiperglucemia donde los cuidados de la diabetes son necesarios. Este riesgo, sin embargo, es compensado por la reducción del riesgo cardiovascular con estatinas, por tanto no debe ser una razón para interrumpir el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo (glucemia en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/L o de 100,8 a 124,2 mg/dL, IMC > 30 kg/m², aumento de triglicéridos, hipertensión) deben ser controlados desde el punto de vista clínico y bioquímico de acuerdo a las guías nacionales.

Reacciones a medicamentos con eosinofilia y síntomas sintéticos (DRESS)

Se ha informado de reacciones farmacológicas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en asociación con el tratamiento atorvastatina. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de las manifestaciones cutáneas graves y se los debe vigilar de cerca. El tratamiento debe suspenderse ante la primera aparición de erupción cutánea, lesiones de las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad cutánea.

Advertencia sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Nuevas Reacciones Adversas

En la base de datos de los ensayos clínicos de atorvastatina controlados con placebo, que incluyen 16.066 pacientes (8.755 con atorvastatina vs. 7311 con placebo), tratados durante un periodo medio de 53 semanas, un 5,2% de los pacientes tratados con atorvastatina abandonaron el tratamiento a causa de los efectos secundarios en comparación con un 4,0% de los pacientes tratados con placebo.

En base a los datos de los estudios clínicos y de la amplia experiencia post-comercialización, se presenta a continuación el perfil de reacciones adversas de atorvastatina.

Se ordenan las frecuencias estimadas para reacciones adversas de acuerdo con el siguiente criterio: frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($\leq 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Infecciones e infestaciones

Frecuente: nasofaringitis

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raro: trombocitopenia

Trastornos del sistema inmune

Frecuente: reacciones alérgicas

Muy raro: anafilaxia.

Trastornos de metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: hiperglucemia

Poco frecuente: hipoglucemia, ganancia de peso, anorexia

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuente: pesadillas, insomnio

Trastornos del sistema nervioso

Frecuente: cefalea

Poco frecuente: mareo, parestesia, hipoestesia, disgeusia, amnesia Raro: Neuropatía periférica

Trastornos oculares

Poco frecuente: visión borrosa.

Rara: alteración visual.

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuente: acúfenos.

Muy raros: pérdida de audición.

Trastornos respiratorios. torácicos y mediastínicos.

Frecuente: dolor faringolaríngeo. epistaxis.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: estreñimiento, flatulencia, dispepsia, náuseas, diarrea.

Poco frecuente: vómitos, dolor abdominal superior e inferior, eructos, pancreatitis.

Trastornos hepato-biliares

Poco frecuente: hepatitis.

Raras: colestasis.

Muy raras: insuficiencia hepática.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuente: urticaria, erupción cutánea, prurito, alopecia

Rara: edema angioneurótico, dermatitis bullosa incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica Frecuencia no conocida: Reacciones a medicamentos con eosinofilia y síntomas sintéticos (DRESS).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: mialgia, artralgia, dolor en las extremidades, espasmos musculares, hinchazón en las articulaciones, dolor de espalda.

Poco frecuente: dolor de cuello, fatiga muscular Raras: miopatía, miositis, rabdomiolisis, rotura muscular, tendinopatía a veces complicada con ruptura

Frecuencia no conocida: Miopatía necrosante inmunomediada (ver sección 4.4)

Trastornos del aparato reproductor y de la mama Muy raros: ginecomastia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: malestar, astenia, dolor torácico, edema periférico, fatiga, pirexia

Exploraciones complementarias

Frecuente: test de función hepática anormal, niveles elevados de creatina quinasa en sangre. Poco frecuente: test de glóbulos blancos en orina positivo.

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se han notificado elevaciones en los niveles de las transaminasas séricas en los pacientes que recibían atorvastatina. Estos cambios fueron normalmente leves, transitorios y no requirieron interrupción del tratamiento. En un 0,8% de los pacientes que recibían atorvastatina se produjeron elevaciones clínicamente importantes (>3 veces por encima del valor máximo de normalidad) de las transaminasas séricas. Estas elevaciones estuvieron relacionadas con la dosis y fueron reversibles en todos los pacientes.

En ensayos clínicos, al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, un 2,5% de los pacientes tratados con atorvastatina presentaron niveles elevados de creatina quinasa en suero 3 veces superiores al máximo de normalidad. En un 0,4% de los pacientes tratados con atorvastatina se observaron incrementos en valores 10 veces superiores al límite máximo de normalidad (ver sección 5).

Población pediátrica

Los pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 10 y 17 años de edad tratados con atorvastatina tuvieron un perfil de reacciones adversas en general similar al de los pacientes tratados con placebo, las reacciones adversas más frecuentes observadas en ambos grupos, con independencia de la evaluación de la causalidad, fueron las infecciones. No se observó ningún efecto clínicamente significativo sobre el crecimiento y la madurez sexual en un estudio de 3 años basado en la evaluación de la madurez y el desarrollo general, la evaluación de la clasificación de Tanner y la medición de la altura y el peso. El



perfil de seguridad y tolerabilidad en pacientes pediátricos fue similar al perfil de seguridad conocido de la atorvastatina en pacientes adultos.

La base de datos de seguridad clínica incluye datos de seguridad de 520 pacientes pediátricos que recibieron atorvastatina, de los cuales 7 eran <6 años, 121 estaban en el intervalo entre 6 a 9 años y 392 pacientes estaban en el intervalo de 10 a 17 años. Según los datos disponibles, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en niños son similares a los notificados en adultos

Se han notificado los siguientes efectos adversos con algunas estatinas:

- Disfunción sexual.
- Depresión.
- Casos aislados de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente en tratamiento a largo plazo (ver sección 5).
- Diabetes Mellitus: La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas 5,6 mmol/L ó 100,8mg/dL, IMC>30 kg/m², triglicéridos elevados, antecedentes de hipertensión arterial).

Notificación de sospechas de reacciones adversas: Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas directamente a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia o a Sanofi.

Nuevas interacciones

Efecto de medicamentos administrados concomitantemente con atorvastatina

Atorvastatina se metaboliza por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y es un sustrato de los transportadores hepáticos, el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1) y 1B3 (OATP1B3). Los metabolitos de atorvastatina son sustratos del OATP1B1. Además, atorvastatina está identificada como un sustrato de la proteína de resistencia a múltiples fármacos 1 (MDR1) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), que puede limitar la absorción intestinal y el aclaramiento biliar de atorvastatina (ver sección 11.2). La administración concomitante de medicamentos que son inhibidores de la CYP3A4 o de proteínas transportadoras puede producir niveles elevados de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y un aumento del riesgo de miopatía. El riesgo también puede estar aumentado por la administración concomitante de atorvastatina con otros medicamentos con potencial para inducir miopatía, como derivados del ácido fibrótico y ezetimiba (ver sección 4 y 5).

Inhibidores de la CYP3A4

Los inhibidores potentes de la CYP3A4 han demostrado que producen concentraciones notablemente elevadas de atorvastatina (ver Tabla 1 y la información específica a continuación). Debe evitarse en lo posible, la administración concomitante de inhibidores

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiropentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, algunos antivirales utilizados para el tratamiento del VHC (por ejemplo, elbasvir/grazoprevir) e inhibidores de la proteasa del VIH incluyendo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.). En los casos que no pueda evitarse la administración concomitante de estos medicamentos con atorvastatina, se debe considerar el uso de dosis inicial y máxima inferiores de atorvastatina y se recomienda el adecuado seguimiento clínico del paciente (ver Tabla 1).

Los inhibidores moderados de la CYP3A4 (por ejemplo, eritromicina, diltiazem, verapamilo y fluconazol) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de atorvastatina (ver Tabla 1). Se ha observado un aumento en el riesgo de miopatía con el uso de eritromicina en combinación con estatinas. No se han realizado estudios de interacción para evaluar los efectos de amiodarona o verapamilo sobre atorvastatina. Se sabe que tanto amiodarona como verapamilo inhiben la actividad de la CYP3A4 y que su administración concomitante con atorvastatina puede llevar a una mayor exposición a atorvastatina. Por tanto, debe considerarse una dosis máxima de atorvastatina más baja y se recomienda el adecuado seguimiento clínico del paciente cuando se usa con inhibidores moderados de la CYP3A4. Se recomienda el adecuado seguimiento clínico tras el inicio o tras un ajuste de dosis del inhibidor.

Inductores de la CYP3A4

La administración conjunta de atorvastatina con inductores del citocromo P450 3A4 (por ejemplo, efavirenz, rifampicina, hierba de San Juan) puede reducir de forma variable las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Debido al mecanismo de interacción doble de la rifampicina, (inducción del citocromo P450 3A4 e inhibición del transportador OATP1B1 del hepatocito), se recomienda la administración simultánea de atorvastatina con rifampicina, ya que la administración de atorvastatina tras la administración de rifampicina se ha asociado con una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Sin embargo, se desconoce el efecto de rifampicina sobre las concentraciones de atorvastatina en los hepatocitos, no obstante, si no se puede evitar la administración concomitante, se debe monitorizar cuidadosamente la eficacia en los pacientes.

Inhibidores de los transportadores

Los inhibidores de las proteínas transportadoras pueden aumentar la exposición sistémica a atorvastatina. Ciclosporina y letermovir son inhibidores de los transportadores implicados en la distribución de atorvastatina, es decir de OATP1B1/1B3, P-gp, y BCRP lo que conduce a un aumento en la exposición sistémica de atorvastatina (ver Tabla 1). Se desconoce el efecto de la inhibición de los transportadores hepáticos sobre la exposición a atorvastatina en el hepatocito. Si su administración concomitante no puede evitarse, se recomienda la reducción de la dosis y el seguimiento clínico de la eficacia (ver Tabla 1).

No se recomienda el uso de atorvastatina en pacientes que toman letermovir administrado de forma concomitante con ciclosporina (ver sección 5).

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Gemfibrozilo/derivados del ácido fíbrico

El uso de fibratos se ha asociado ocasionalmente con acontecimientos relacionados con el músculo, incluyendo rabdomiólisis. El riesgo de estos acontecimientos puede aumentar con la administración concomitante de derivados del ácido fíbrico y atorvastatina. Si su administración concomitante no puede evitarse, debe utilizarse la dosis más baja posible de atorvastatina para alcanzar el objetivo terapéutico y debe monitorizarse adecuadamente al paciente (ver sección 5).

Ezetimiba

El uso de ezetimiba en monoterapia se asocia con acontecimientos relacionados con el músculo, incluyendo rabdomiólisis. El riesgo de esos acontecimientos puede por tanto estar aumentado con el uso concomitante de ezetimiba y atorvastatina. Se recomienda una adecuada monitorización clínica de estos pacientes.

Colestipol

Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos fueron inferiores (proporción de concentración de atorvastatina: 0,74) cuando colestipol se administró junto con atorvastatina. No obstante, los efectos sobre los lípidos fueron mayores cuando se administraron conjuntamente atorvastatina y colestipol que cuando los medicamentos se administraron por separado.

Ácido fusídico

El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, puede aumentar con la administración concomitante de ácido fusídico sistémico y estatinas. El mecanismo de esta interacción (farmacodinámico, farmacocinético o ambos) todavía se desconoce. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían esta combinación.

Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, se debe suspender el tratamiento con atorvastatina durante el tratamiento con ácido fusídico (ver sección 5).

Colchicina

Aunque no se han realizado estudios de interacciones con atorvastatina y colchicina, se han notificado casos de miopatía con atorvastatina cuando se administró de forma conjunta con colchicina, por lo que debe procederse con suma cautela cuando se prescriba atorvastatina con colchicina.

Efecto de atorvastatina sobre medicamentos concomitantes

Digoxina

Cuando se administraron conjuntamente dosis múltiples de digoxina y 10 mg de atorvastatina, las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario de digoxina aumentaron ligeramente. Los pacientes tratados con digoxina deben ser monitorizados de forma adecuada.



Anticonceptivos orales

La administración conjunta de atorvastatina con anticonceptivos orales produjo un aumento de las concentraciones plasmáticas de noretindrona y etinil estradiol.

Warfarina

En un ensayo clínico en pacientes que recibían tratamiento crónico con Warfarina, la administración concomitante de 80 mg al día de atorvastatina con Warfarina produjo una pequeña reducción de aproximadamente 1,7 segundos en el tiempo de protrombina durante los primeros 4 días de tratamiento, que volvió a la normalidad en 15 días de tratamiento con atorvastatina. Aunque solo se han notificado muy raros casos de interacciones clínicamente significativas con anticoagulantes, debe determinarse el tiempo de protrombina antes de iniciar el tratamiento con atorvastatina en pacientes que reciban anticoagulantes cumarínicos y con una frecuencia suficiente al inicio del tratamiento para asegurar que no se produce una alteración significativa del tiempo de protrombina. Una vez que se haya determinado el tiempo de protrombina, podrán monitorizarse los tiempos de protrombina a los intervalos normalmente recomendados para los pacientes que reciben anticoagulantes cumarínicos. Si se cambia la dosis o se interrumpe el tratamiento con atorvastatina, debe repetirse el mismo procedimiento. El tratamiento con atorvastatina no se ha asociado con hemorragias o cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no reciben anticoagulantes.

Población pediátrica

Solo se han realizado estudios de interacción fármaco-fármaco en adultos. No se conoce el grado de las interacciones en la población pediátrica. Para la población pediátrica se deben tener en cuenta las interacciones anteriormente mencionadas en adultos y las advertencias de la sección 5

Interacciones farmacológicas

Tabla 1: Efecto de los medicamentos administrados concomitantemente sobre la farmacocinética de atorvastatina

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Medicamento administrado concomitantemente y régimen posológico	Atorvastatina		
	Dosis (mg)	Proporción del AUC ^{&}	Recomendación clínica [#]
Glecaprevir 400 mg OD/ Pibrentasvir 120 mg OD, 7 días	10 mg OD durante 7 días	8,3	La administración concomitante con medicamentos que contienen glecaprevir o pibrentasvir está contraindicada (ver sección 4).
Tipranavir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg BID, 8 días (días del 14 al 21)	40 mg el día 1, 10 mg el día 20	9,4	En casos en que la administración concomitante con atorvastatina es necesaria, no superar los 10 mg de atorvastatina al día. Se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Telaprevir 750 mg cada 8 h, 10 días	20 mg, SD	7,9	
Ciclosporina 5,2 mg/kg/día, dosis estable	10 mg OD durante 28 días	8,7	
Lopinavir 400 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 días	20 mg OD durante 4 días	5,9	En casos en que la administración concomitante con atorvastatina es necesaria, se recomienda la dosis de mantenimiento de
Claritromicina 500 mg BID, 9 días	80 mg OD durante 8 días	4,5	

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



			atorvastatina más baja. Con dosis de atorvastatina superiores a 20 mg, se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Saquinavir 400 mg BID/ Ritonavir (300 mg BID los días 5-7, aumentar a 400 mg BID el día 8), días 4-18, 30 min después de la dosis de atorvastatina	40 mg OD durante 4 días	3,9	En casos en que la administración concomitante con atorvastatina es necesaria, se recomienda la dosis de mantenimiento de atorvastatina más baja. Con dosis de atorvastatina superiores a 40 mg, se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Darunavir 300 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 9 días	10 mg OD durante 4 días	3,4	
Itraconazol 200 mg OD, 4 días	40 mg SD	3,3	
Fosamprenavir 700 mg BID/Ritonavir 100 mg BID, 14 días	10 mg OD durante 4 días	2,5	
Elbasvir 50 mg OD/Grazoprevir 200 mg OD, 13 días	10 mg SD	1,95	La dosis de atorvastatina no superará una dosis diaria de 20 mg durante la administración concomitante con medicamentos que contengan elbasvir o grazoprevir.
Letermovir 480 mg OD, 10 días	20 mg SD	3,29	La dosis de atorvastatina no superará una dosis

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



			diaria de 20 mg durante la administración concomitante con medicamentos que contengan letermovir.
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 días	10 mg OD durante 28 días	1,74	Sin recomendación específica.
Zumo de pomelo, 240 ml OD*	40 mg, SD	1,37	No se recomienda la administración concomitante de grandes cantidades de zumo de pomelo y atorvastatina.
Diltiazem 240 OD, 28 días	40 mg, SD	1,51	Tras el inicio o después de un ajuste de dosis de diltiazem, se recomienda la adecuada monitorización clínica de estos pacientes.
Eritromicina 500 mg QID, 7 días	10 mg, SD	1,33	Se recomienda la dosis máxima más baja y la monitorización clínica de estos pacientes.
Amlodipino 10 mg, dosis única	80 mg, SD	1,18	Sin recomendación específica.
Cimetidina 300 mg QID, 2 semanas	10 mg OD durante 2 semanas	1,00	Sin recomendación específica.
Colestipol 10 g BID, 24 semanas	40 mg OD durante 8 semanas	0,74**	Sin recomendación específica.
Suspensión antiácida de hidróxidos de magnesio y aluminio, 30 ml QID, 17 días	10 mg OD durante 15 días	0,66	Sin recomendación específica.
Efavirenz 600 mg	10 mg durante 3	0,59	Sin recomendación

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



OD, 14 días	días		específica.
Rifampicina 600 mg OD, 7 días (administración concomitante)	40 mg SD	1,12	Si no se puede evitar la administración concomitante, se recomienda la administración simultánea de atorvastatina con rifampicina, con monitorización clínica.
Rifampicina 600 mg OD, 5 días (dosis separadas)	40 mg SD	0,20	
emfibrozilo 600 mg BID, 7 días	40 mg SD	1,35	Se recomienda la dosis de inicial más baja y la monitorización clínica de estos pacientes.
Fenofibrato 160 mg OD, 7 días	40 mg SD	1,03	Se recomienda la dosis de inicial más baja y la monitorización clínica de estos pacientes.
Boceprevir 800 mg TID, 7 días	40 mg SD	2,3	Se recomienda una dosis de inicio inferior y la monitorización clínica de estos pacientes. La dosis de atorvastatina no debe superar una dosis diaria de 20 mg durante la administración concomitante con boceprevir.

& Representa la proporción de tratamientos
(medicamento administrado concomitantemente con atorvastatina frente a atorvastatina
sola).

Ver la significación clínica en las secciones 5 y 6.

* Contiene uno o más componentes que inhiben la CYP3A4 y puede aumentar la
concentración plasmática de medicamentos metabolizados por el CYP3A4. La ingesta de

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



un vaso de 240 ml de zumo de pomelo también produjo una reducción del AUC del 20,4% del metabolito activo ortohidroxi. Grandes cantidades de zumo de pomelo (más de 1,2 l al día durante 5 días) aumentaron el AUC de atorvastatina 2,5 veces y el AUC de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (atorvastatina y metabolitos) 1,3 veces.

** Proporción basada en una única muestra tomada 8-16 h tras la dosis.

OD = una vez al día; SD = dosis única; BID = dos veces al día; TID = tres veces al día; QID = cuatro veces al día

Tabla 2: Efecto de atorvastatina sobre la farmacocinética de medicamentos administrados concomitantemente

Atorvastatina y régimen posológico	Medicamentos administrados concomitantemente		
	Medicamento/Dosis (mg)	Proporción del AUC	Recomendación clínica
80 mg OD durante 10 días	Digoxina 0,25 mg OD, 20 días	1,15	Los pacientes que reciben digoxina deben ser monitorizados adecuadamente.
40 mg OD durante 22 días	Anticonceptivos orales OD, 2 meses - Noretindrona 1 mg - Etinil estradiol 35 µg	1,28 1,19	Sin recomendación específica.
80 mg OD durante 15 días	*Fenazona 600 mg SD	1,03	Sin recomendación específica.
10 mg SD	Tripranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 7 días	1,08	Sin recomendación específica.
10 mg OD durante 4 días	Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 días	0,73	Sin recomendación específica.
10 mg OD durante 4 días	Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 días	0,99	Sin recomendación específica.

& Representa la proporción de tratamientos (medicamento administrado concomitantemente con atorvastatina frente a atorvastatina sola).

* La administración concomitante de dosis múltiples de atorvastatina y fenazona mostró pocos efectos o efectos indetectables sobre el aclaramiento de fenazona.

OD = una vez al día; SD = dosis única, BID = dos veces al día.



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

3.1.9.10 ATORVASTATINA 10 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 19925209
Radicado : 20211177876
Fecha : 03/09/2021
Interesado : GENFAR S.A

Composición:

Cada tableta recubierta contiene atorvastatina cálcica cristalina 10,359 mg equivalente a atorvastatina base 10 mg,

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

la atorvastatina esta indicada como coadyudante en la dieta en el manejo de las dislipoproteiniemia, util en pacientes con multiples factores de riesgo para enfermedades cardiaca coronaria, las cuales pueden incluir diabetes melitus, historia de trombosis u otra enfermedad cerebrovascular o enfermedad cardiaca coronaria asintomatico, para disminuir riesgo de infarto de miocardio no fatal y trombosis no fatal. atorvastatina tambien esta indicada para la reduccion del colesterol total y el colesterol ldl en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigotica y heterocigotica, reduce el riesgo de infarto del miocardio no fatal, eventos cerebrales fatales y no fatales, angina, procedimientos de revascularizacion y necesidad de hospitalización por insuficiencia cardiaca congestiva en adultos con enfermedad coronaria clinicamente evidente con niveles de colesterol controlado. esta indicado con pacientes con enfermedades vasculares perifericas o enfermedad cardiaca coronaria asintomatica para disminuir el riesgo de infarto al miocardio no fatal y trombosis no fatal. uso pediatrico para niños mayores de 6 años.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a sus componentes, enfermedad hepática o elevación persistente de las transaminasas séricas (más de tres veces el límite normal superior), embarazo y lactancia. Advertencias: utilícese con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática y/o que consuman cantidades sustanciales de alcohol. Pacientes con niveles elevados de cpk o sospecha de miopatía. No se recomienda el uso concomitante con ácido fusídico. Las mujeres de edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo adecuado y no tener planes de quedar embarazadas. El producto contiene lactosa, por lo tanto, no debe utilizarse este medicamento en pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa , insuficiencia de lactasa de lapp o en pacientes con mala absorción de glucosa o galactosa.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto versión CO-EC_ATORVASTATINA_TAB REC_10mg & 20mg_PI_L Fecha de revisión: 24 de agosto 2021 allegada mediante radicado 20211177876
- Información para prescribir versión CO-EC_ATORVASTATINA_TAB REC_10mg & 20mg_PI_L Fecha de revisión: 24 de agosto 2021 allegada mediante radicado 20211177876

Nueva dosificación

Posología: Antes de tomar Atorvastatina, el paciente debe haber llevado a cabo una dieta estándar para reducir los niveles de colesterol y debe continuar con ella durante el tratamiento con Atorvastatina.

La dosis debe individualizarse de acuerdo con los niveles basales del colesterol LDL, el objetivo del tratamiento y la respuesta del paciente.

La dosis inicial recomendada es de 10 mg una vez al día. El ajuste de la dosis se debe hacer a intervalos de 4 o más semanas. La dosis máxima es de 80 mg una vez al día.

Hipercolesterolemia primaria e hiperlipidemia combinada (mixta)

La mayoría de los pacientes se controlan con Atorvastatina 10 mg administrado una vez al día. La

respuesta terapéutica se observa al cabo de 2 semanas y habitualmente se alcanza la máxima respuesta terapéutica a las 4 semanas. La respuesta se mantiene durante el tratamiento crónico.

Hipercolesterolemia familiar heterocigótica

Los pacientes deben iniciar el tratamiento con 10 mg de Atorvastatina al día. Las dosis deben individualizarse y ajustarse cada 4 semanas hasta los 40 mg al día. Posteriormente, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 80 mg al día o se puede combinar 40 mg de atorvastatina una vez al día con un secuestrante de ácidos biliares.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica

Sólo se dispone de datos limitados (ver sección 11.1).

La dosis de atorvastatina en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica es de 10 a 80 mg al día (ver sección 11.1). Atorvastatina debe utilizarse en terapia combinada

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



con otros tratamientos hipolipemiantes (por ejemplo, aféresis de las LDL) en estos pacientes o si no se dispone de estos tratamientos.

Prevención de la enfermedad cardiovascular

En los estudios en prevención primaria la dosis fue 10 mg/día. Pueden ser necesarias dosis mayores

a fin de alcanzar los niveles de colesterol LDL de acuerdo con las guías actuales.

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de la dosis (ver sección 5).

Insuficiencia hepática

Atorvastatina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5 y 11.2). Atorvastatina está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa (ver sección 4).

Pacientes de edad avanzada

La eficacia y seguridad en pacientes mayores de 70 años, utilizando las dosis recomendadas, son similares a las observadas en la población general.

Población pediátrica Hipercolesterolemia:

El uso en pediatría solo se debe realizar por médicos con experiencia en el tratamiento de la hiperlipidemia pediátrica y los pacientes deben ser re-evaluados de forma periódica para verificar su progreso.

La dosis inicial recomendada de atorvastatina, en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica a partir de los 10 años, es de 10 mg al día (ver sección 11.1). La dosis se puede aumentar hasta 80 mg al día, de acuerdo con la respuesta y la tolerabilidad. Las dosis se deben individualizar de acuerdo con el objetivo recomendado del tratamiento. Los ajustes de dosis se deben realizar a intervalos de 4 o más semanas. El ajuste de la dosis hasta 80 mg al día está respaldado por los datos de estudios en adultos y por los datos clínicos limitados de estudios en niños con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (ver sección 9 y 11.1).

Se dispone de datos limitados de seguridad y eficacia en niños con hipercolesterolemia familiar heterocigótica de entre 6 y 10 años de edad procedentes de estudios abiertos. Atorvastatina no está indicada en el tratamiento de pacientes de menor de 10 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 9, 11.1 y 11.2, sin embargo no se puede realizar una recomendación posológica.

Para esta población pueden ser más adecuadas otras formas farmacéuticas/dosis.

Administración concomitante con otros medicamentos

En pacientes que tomen los antivirales contra la hepatitis C elbasvir/grazoprevir o letermovir para la profilaxis de la infección por citomegalovirus de forma concomitante con atorvastatina, la dosis de atorvastatina no superará los 20 mg/día (ver sección 5 y 6).

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



No se recomienda el uso de atorvastatina en pacientes que toman letermovir administrado de forma concomitante con ciclosporina (ver secciones 5 y 6).

Forma de administración

Atorvastatina se administra por vía oral. La dosis diaria de atorvastatina se toma en una única toma y se puede administrar a cualquier hora con o sin comida.

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad a sus componentes, enfermedad hepática y/o elevación persistente de las transaminasas séricas (más de tres veces el límite normal superior), embarazo y lactancia. Atorvastatina está contraindicada en pacientes:

- tratados con los antivirales contra la hepatitis C glecaprevir/pibrentasvir.

Nuevas precauciones o advertencias

Utilícese con precaución en pacientes con historia de enfermedad hepática y/o que consuman sustanciales de alcohol. Pacientes con niveles elevados de CPK o sospecha de miopatía. No se recomienda el uso concomitante con ácido fusídico. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo adecuado y no tener planes de quedar embarazadas.

El producto contiene lactosa, por lo tanto, no debe utilizarse este medicamento en pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o en pacientes con malabsorción de glucosa o galactosa.

Efectos hepáticos

Se recomienda realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de forma periódica. Se deben realizar pruebas de función hepática a los pacientes que desarrollen cualquier síntoma o signo que sugiera lesión hepática. Los pacientes que presenten un aumento en los niveles de transaminasas se deben controlar hasta que esta anomalía(s) quede(n) resuelta(s). En caso de un aumento persistente de las transaminasas 3 veces el valor máximo de normalidad, se recomienda una reducción de la dosis o la retirada de atorvastatina (ver sección 9).

Atorvastatina debe utilizarse con precaución en pacientes que consuman cantidades importantes de alcohol y/o con antecedentes de enfermedad hepática.

Prevención del ictus mediante una reducción intensiva de los niveles de colesterol (SPARCL)

En un análisis post-hoc de los subtipos de ictus en pacientes sin enfermedad coronaria (EC) que habían padecido recientemente un ictus o un accidente isquémico transitorio (AIT), se observó que había una mayor incidencia de ictus hemorrágico en aquellos pacientes en tratamiento con atorvastatina 80 mg en comparación con placebo. Este incremento del

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



riesgo se observó especialmente en pacientes con ictus hemorrágico previo o infarto lacunar en el momento de la inclusión en el estudio. Para pacientes con ictus hemorrágico previo o infarto lacunar, el balance beneficio riesgo de atorvastatina 80 mg es incierto, y se habrá de considerar cuidadosamente el potencial riesgo de ictus hemorrágico antes de iniciar el tratamiento (ver sección 11.1).

Efectos en el musculoesquelético

Atorvastatina, como otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, puede afectar en raras ocasiones al músculo esquelético y producir mialgia, miositis y miopatía que pueden progresar a rabdomiólisis, una patología potencialmente mortal caracterizada por elevados niveles de creatina quinasa (CK) (> 10 veces el valor máximo de normalidad), mioglobinemia y mioglobinuria que puede producir insuficiencia renal.

Se han notificado casos muy raros de miopatía necrosante inmunomediada (MNIM) durante o tras el tratamiento con algunas estatinas. La MNIM se caracteriza clínicamente por debilidad muscular proximal persistente y elevación de la creatinquinasa en el suero, que persiste a pesar de la interrupción del tratamiento con estatinas.

Antes de comenzar el tratamiento

Atorvastatina se debe prescribir con precaución en aquellos pacientes con factores que pueden predisponer a la aparición de rabdomiólisis. Antes de comenzar el tratamiento con estatinas, se deben determinar los niveles de CK en las siguientes situaciones:

- Insuficiencia renal.
- Hipotiroidismo.
- Antecedentes personales o familiares de enfermedades musculares hereditarias.
- Antecedentes de toxicidad muscular por una estatina o un fibrato.
- Antecedentes de enfermedad hepática y/o cuando se consuman cantidades substanciales de alcohol.
- En población de edad avanzada (mayores de 70 años), la necesidad de estas determinaciones se debería valorar dependiendo de la existencia de otros factores predisponentes para el desarrollo de rabdomiólisis.
- Situaciones en las que se puede producir un aumento en los niveles plasmáticos, como interacciones (ver sección 6) y en poblaciones especiales, incluyendo subpoblaciones (ver sección 11.2).

En todas las circunstancias enumeradas anteriormente, debe valorarse el riesgo del tratamiento frente a su posible beneficio y, se recomienda la vigilancia clínica del paciente. Si inicialmente los niveles de CK se encuentran significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad), el tratamiento no debe instaurarse.

Determinación de la creatina quinasa

Los niveles de creatina quinasa (CK) no se deben determinar después de realizar un ejercicio físico intenso o en presencia de una causa alternativa que pueda explicar un incremento de la CK, ya que esto dificulta la interpretación del resultado. Si inicialmente los



valores de CK están significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad), la determinación deberá repetirse de 5 a 7 días más tarde para confirmar estos resultados.

Durante el tratamiento

- Debe indicarse a los pacientes que comuniquen rápidamente cualquier dolor, calambres o debilidad muscular, especialmente si se acompaña de fiebre y malestar.
- Si estos síntomas se presentan en pacientes que están en tratamiento con atorvastatina, se deben determinar sus niveles de CK. Si estos niveles resultan significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad) el tratamiento se debe interrumpir.
- En los casos en los que los síntomas sean graves y supongan molestias diarias para el paciente, se debe valorar la interrupción del tratamiento, incluso aunque los niveles de CK se encuentren elevados ≤ 5 veces el valor máximo de normalidad.
- Si los síntomas desaparecen y los niveles de CK se normalizan, se puede considerar la reintroducción de atorvastatina o bien la de otra estatina alternativa, a dosis más bajas y bajo estrecha vigilancia del paciente.
- Debe interrumpirse el tratamiento con atorvastatina, si se produce una elevación clínicamente significativa de los niveles de CK (> 10 veces el valor máximo de normalidad), o si se diagnostica o sospecha rabdomiólisis.

Tratamiento concomitante con otros medicamentos

El riesgo de rabdomiólisis aumenta cuando se administra de forma concomitante atorvastatina con ciertos medicamentos que pueden incrementar su concentración plasmática, como inhibidores potentes de la CYP3A4 o proteínas transportadoras (por ejemplo, ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, letermovir e inhibidores de la proteasa del VIH incluyendo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, etc.). El riesgo de miopatía, también puede verse incrementado, por el uso concomitante de gemfibrozilo y otros derivados del ácido fibríco, antivirales para el tratamiento de la hepatitis C (VHC) (por ejemplo, boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), eritromicina, niacina o ezetimiba. Se deben considerar, cuando sea posible, terapias alternativas (que no interaccionen), en lugar de estos medicamentos.

En los casos en los que la administración conjunta de estos medicamentos con atorvastatina sea necesaria, debe valorarse con cuidado el beneficio y el riesgo. Durante el tratamiento con medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, se recomienda una dosis máxima de atorvastatina más baja. Además, en el caso de potentes inhibidores de la CYP3A4, debe considerarse una dosis inicial de atorvastatina más baja y se recomienda el seguimiento clínico de estos pacientes (ver sección 6).

Atorvastatina no se debe administrar concomitantemente con formulaciones sistémicas de ácido fusídico o en los 7 días siguientes a la suspensión del tratamiento con ácido fusídico. En los pacientes en los que el uso de ácido fusídico sistémico se considera esencial, se debe suspender el tratamiento con estatinas durante el tratamiento con ácido fusídico. Se

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían ácido fusídico en combinación con estatinas (ver sección 6). Se debe aconsejar a los pacientes que acudan inmediatamente a su médico si presentan síntomas de debilidad muscular, dolor o dolor a la palpación.

Se puede reanudar el tratamiento con estatinas siete días después de la última dosis de ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, cuando sea necesaria una administración prolongada de ácido fusídico sistémico (p. ej., para el tratamiento de infecciones graves), la necesidad de administrar concomitantemente atorvastatina y ácido fusídico únicamente se debe considerar caso por caso y bajo una estrecha supervisión médica.

Población pediátrica

No se ha observado ningún efecto clínicamente significativo sobre el crecimiento y la madurez sexual en un estudio de 3 años basado en la evaluación de la madurez y el desarrollo general, la evaluación de la clasificación de Tanner y la medición de la altura y el peso (ver sección 9).

Enfermedad pulmonar intersticial

Excepcionalmente se han notificado con algunas estatinas casos de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con tratamientos de larga duración (ver sección 9). Los síntomas pueden incluir disnea, tos improductiva y malestar general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, el tratamiento con estatinas debe interrumpirse.

Diabetes Mellitus

Algunas evidencias sugieren que las estatinas aumentan la glucosa en sangre y en algunos pacientes en riesgo de desarrollo de diabetes, pueden producir niveles de hiperglucemia donde los cuidados de la diabetes son necesarios. Este riesgo, sin embargo, es compensado por la reducción del riesgo cardiovascular con estatinas, por tanto no debe ser una razón para interrumpir el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo (glucemia en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/L o de 100,8 a 124,2 mg/dL, IMC > 30 kg/m², aumento de triglicéridos, hipertensión) deben ser controlados desde el punto de vista clínico y bioquímico de acuerdo a las guías nacionales.

Reacciones a medicamentos con eosinofilia y síntomas sintéticos (DRESS)

Se ha informado de reacciones farmacológicas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en asociación con el tratamiento atorvastatina. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de las manifestaciones cutáneas graves y se los debe vigilar de cerca. El tratamiento debe suspenderse ante la primera aparición de erupción cutánea, lesiones de las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad cutánea. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por; esto es, esencialmente “exento de sodio”.



Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Nuevas reacciones adversas

En la base de datos de los ensayos clínicos de atorvastatina controlados con placebo, que incluyen 16.066 pacientes (8.755 con atorvastatina vs. 7311 con placebo), tratados durante un periodo medio de 53 semanas, un 5,2% de los pacientes tratados con atorvastatina abandonaron el tratamiento a causa de los efectos secundarios en comparación con un 4,0% de los pacientes tratados con placebo.

En base a los datos de los estudios clínicos y de la amplia experiencia postcomercialización, se presenta a continuación el perfil de reacciones adversas de atorvastatina.

Se ordenan las frecuencias estimadas para reacciones adversas de acuerdo con el siguiente criterio: frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy rara ($\leq 1/10.000$).

Infecciones e infestaciones:

Frecuente: nasofaringitis

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raro: trombocitopenia

Trastornos del sistema inmune

Frecuente: reacciones alérgicas

Muy raro: anafilaxia

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuente: hiperglucemia

Poco frecuente: hipoglucemia, ganancia de peso, anorexia

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuente: pesadillas, insomnio

Trastornos del sistema nervioso

Frecuente: cefalea

Poco frecuente: mareos, parestesia, hipoestesia, disgeusia, amnesia

Raro: neuropatía periférica

Trastornos oculares

Poco frecuente: visión borrosa

Rara: alteración visual

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuente: acúfenos

Muy raros: pérdida de audición

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuente: dolor faringolaríngeo, epistaxis

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: estreñimiento, flatulencia, dispepsia, náuseas, diarrea

Poco frecuentes: vómitos, dolor abdominal superior e inferior, eructos, pancreatitis

Trastornos hepato-biliares

Poco frecuente: hepatitis Raras: colestasis

Muy raras: insuficiencia hepática

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuente: urticaria, erupción cutánea, prurito, alopecia

Rara: edema angioneurótico, dermatitis bullosa incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica

Frecuencia no conocida: Reacciones a medicamentos con eosinofilia y síntomas sintéticos (DRESS).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: mialgia, artralgia, dolor en las extremidades, espasmos musculares, hinchazón en las articulaciones, dolor de espalda.

Poco frecuente: dolor de cuello, fatiga muscular

Raras: miopatía, miositis, rabdomiolisis, rotura muscular, tendinopatía a veces complicada con ruptura.

Frecuencia no conocida: Miopatía necrosante inmunomediada (ver sección 5)

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy raros: ginecomastia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: malestar, astenia, dolor torácico, edema periférico, fatiga, pirexia

Exploraciones complementarias

Frecuente: test de función hepática anormal, niveles elevados de creatina quinasa en sangre. Poco frecuente: test de glóbulos blancos en orina positivo.

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se han notificado elevaciones en los niveles de las transaminasas séricas en los pacientes que recibían atorvastatina. Estos cambios fueron normalmente leves, transitorios y no requirieron interrupción del tratamiento. En un 0,8% de los pacientes que recibían atorvastatina se produjeron

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



elevaciones clínicamente importantes (>3 veces por encima del valor máximo de normalidad) de las transaminasas séricas. Estas elevaciones estuvieron relacionadas con la dosis y fueron reversibles en todos los pacientes.

En ensayos clínicos, al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, un 2,5% de los pacientes tratados con atorvastatina presentaron niveles elevados de creatina quinasa en suero 3 veces superiores al máximo de normalidad. En un 0,4% de los pacientes tratados con atorvastatina se observaron incrementos en valores 10 veces superiores al límite máximo de normalidad (ver sección 5).

Población pediátrica

Los pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 10 y 17 años de edad tratados con atorvastatina tuvieron un perfil de reacciones adversas en general similar al de los pacientes tratados con placebo, las reacciones adversas más frecuentes observadas en ambos grupos, con independencia de la evaluación de la causalidad, fueron las infecciones. No se observó ningún efecto clínicamente significativo sobre el crecimiento y la madurez sexual en un estudio de 3 años basado en la evaluación de la madurez y el desarrollo general, la evaluación de la clasificación de Tanner y la medición de la altura y el peso. El perfil de seguridad y tolerabilidad en pacientes pediátricos fue similar al perfil de seguridad conocido de la atorvastatina en pacientes adultos.

La base de datos de seguridad clínica incluye datos de seguridad de 520 pacientes pediátricos que recibieron atorvastatina, de los cuales 7 eran <6 años, 121 estaban en el intervalo entre 6 a 9 años y 392 pacientes estaban en el intervalo de 10 a 17 años. Según los datos disponibles, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en niños son similares a los notificados en adultos. Se han notificado los siguientes efectos adversos con algunas estatinas:

- Disfunción sexual.
- Depresión.
- Casos aislados de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente en tratamiento a largo plazo (ver sección 5).
- Diabetes Mellitus: La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas $\geq 5,6$ mmol/L ó $\geq 100,8$ mg/dL, IMC >30 kg/m², triglicéridos elevados, antecedentes de hipertensión arterial).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas directamente a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia o a Sanofi.

Nuevas interacciones

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Efecto de medicamentos administrados concomitantemente con atorvastatina

Atorvastatina se metaboliza por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y es un sustrato de los transportadores hepáticos, el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1) y 1B3 (OATP1B3). Los metabolitos de atorvastatina son sustratos del OATP1B1. Además, atorvastatina está identificada como un sustrato de la proteína de resistencia a múltiples fármacos 1 (MDR1) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), que puede limitar la absorción intestinal y el aclaramiento biliar de atorvastatina (ver sección 11.2). La administración concomitante de medicamentos que son inhibidores de la CYP3A4 o de proteínas transportadoras puede producir niveles elevados de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y un aumento del riesgo de miopatía. El riesgo también puede estar aumentado por la administración concomitante de atorvastatina con otros medicamentos con potencial para inducir miopatía, como derivados del ácido fibríco y ezetimiba (ver sección 4 y 5).

Inhibidores de la CYP3A4

Los inhibidores potentes de la CYP3A4 han demostrado que producen concentraciones notablemente elevadas de atorvastatina (ver Tabla 1 y la información específica a continuación). Debe evitarse en lo posible, la administración concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiropentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, algunos antivirales utilizados para el tratamiento del VHC (por ejemplo, elbasvir/grazoprevir) e inhibidores de la proteasa del VIH incluyendo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.). En los casos que no pueda evitarse la administración concomitante de estos medicamentos con atorvastatina, se debe considerar el uso de dosis inicial y máxima inferiores de atorvastatina y se recomienda el adecuado seguimiento clínico del paciente (ver Tabla 1).

Los inhibidores moderados de la CYP3A4 (por ejemplo, eritromicina, diltiazem, verapamilo y fluconazol) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de atorvastatina (ver Tabla 1). Se ha observado un aumento en el riesgo de miopatía con el uso de eritromicina en combinación con estatinas. No se han realizado estudios de interacción para evaluar los efectos de amiodarona o verapamilo sobre atorvastatina. Se sabe que tanto amiodarona como verapamilo inhiben la actividad de la CYP3A4 y que su administración concomitante con atorvastatina puede llevar a una mayor exposición a atorvastatina. Por tanto, debe considerarse una dosis máxima de atorvastatina más baja y se recomienda el adecuado seguimiento clínico del paciente cuando se usa con inhibidores moderados de la CYP3A4. Se recomienda el adecuado seguimiento clínico tras el inicio o tras un ajuste de dosis del inhibidor.

Inductores de la CYP3A4

La administración conjunta de atorvastatina con inductores del citocromo P450 3A4 (por ejemplo, efavirenz, rifampicina, hierba de San Juan) puede reducir de forma variable las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Debido al mecanismo de interacción doble de la rifampicina, (inducción del citocromo P450 3A4 e inhibición del transportador OATP1B1 del hepatocito), se recomienda la administración simultánea de atorvastatina con

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



rifampicina, ya que la administración de atorvastatina tras la administración de rifampicina se ha asociado con una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Sin embargo, se desconoce el efecto de rifampicina sobre las concentraciones de atorvastatina en los hepatocitos, no obstante, si no se puede evitar la administración concomitante, se debe monitorizar cuidadosamente la eficacia en los pacientes.

Inhibidores de los transportadores

Los inhibidores de las proteínas transportadoras pueden aumentar la exposición sistémica a atorvastatina. Ciclosporina y letermovir son inhibidores de los transportadores implicados en la distribución de atorvastatina, es decir de OATP1B1/1B3, P-gp, y BCRP lo que conduce a un aumento en la exposición sistémica de atorvastatina (ver Tabla 1). Se desconoce el efecto de la inhibición de los transportadores hepáticos sobre la exposición a atorvastatina en el hepatocito. Si su administración concomitante no puede evitarse, se recomienda la reducción de la dosis y el seguimiento clínico de la eficacia (ver Tabla 1).

No se recomienda el uso de atorvastatina en pacientes que toman letermovir administrado de forma concomitante con ciclosporina (ver sección 5).

Gemfibrozilo/derivados del ácido fibríco

El uso de fibratos se ha asociado ocasionalmente con acontecimientos relacionados con el músculo, incluyendo rabdomiólisis. El riesgo estos acontecimientos puede aumentar con la administración concomitante de derivados del ácido fibríco y atorvastatina. Si su administración concomitante no puede evitarse, debe utilizarse la dosis más baja posible de atorvastatina para alcanzar el objetivo terapéutico y debe monitorizarse adecuadamente al paciente (ver sección 5).

Ezetimiba

El uso de ezetimiba en monoterapia se asocia con acontecimientos relacionados con el músculo, incluyendo rabdomiólisis. El riesgo de esos acontecimientos puede por tanto estar aumentado con el uso concomitante de ezetimiba y atorvastatina. Se recomienda una adecuada monitorización clínica de estos pacientes.

Colestipol

Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos fueron inferiores (proporción de concentración de atorvastatina: 0,74) cuando colestipol se administró junto con atorvastatina. No obstante, los efectos sobre los lípidos fueron mayores cuando se administraron conjuntamente atorvastatina y colestipol que cuando los medicamentos se administraron por separado.

Ácido fusídico

El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, puede aumentar con la administración concomitante de ácido fusídico sistémico y estatinas. El mecanismo de esta interacción (farmacodinámico, farmacocinético o ambos) todavía se desconoce. Se han notificado



casos de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían esta combinación.

Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, se debe suspender el tratamiento con atorvastatina durante el tratamiento con ácido fusídico (ver sección 5).

Colchicina

Aunque no se han realizado estudios de interacciones con atorvastatina y colchicina, se han notificado casos de miopatía con atorvastatina cuando se administró de forma conjunta con colchicina, por lo que debe procederse con suma cautela cuando se prescriba atorvastatina con colchicina.

Efecto de atorvastatina sobre medicamentos concomitantes

Digoxina

Cuando se administraron conjuntamente dosis múltiples de digoxina y 10 mg de atorvastatina, las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario de digoxina aumentaron ligeramente. Los pacientes tratados con digoxina deben ser monitorizados de forma adecuada.

Anticonceptivos orales

La administración conjunta de atorvastatina con anticonceptivos orales produjo un aumento de las concentraciones plasmáticas de noretindrona y etinil estradiol.

Warfarina

En un ensayo clínico en pacientes que recibían tratamiento crónico con Warfarina, la administración concomitante de 80 mg al día de atorvastatina con Warfarina produjo una pequeña reducción de aproximadamente 1,7 segundos en el tiempo de protrombina durante los primeros 4 días de tratamiento, que volvió a la normalidad en 15 días de tratamiento con atorvastatina. Aunque solo se han notificado muy raros casos de interacciones clínicamente significativas con anticoagulantes, debe determinarse el tiempo de protrombina antes de iniciar el tratamiento con atorvastatina en pacientes que reciban anticoagulantes cumarínicos y con una frecuencia suficiente al inicio del tratamiento para asegurar que no se produce una alteración significativa del tiempo de protrombina. Una vez que se haya determinado el tiempo de protrombina, podrán monitorizarse los tiempos de protrombina a los intervalos normalmente recomendados para los pacientes que reciben anticoagulantes cumarínicos. Si se cambia la dosis o se interrumpe el tratamiento con atorvastatina, debe repetirse el mismo procedimiento. El tratamiento con atorvastatina no se ha asociado con hemorragias o cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no reciben anticoagulantes.

Población pediátrica

Solo se han realizado estudios de interacción fármaco-fármaco en adultos. No se conoce el grado de las interacciones en la población pediátrica. Para la población pediátrica se



deben tener en cuenta las interacciones anteriormente mencionadas en adultos y las advertencias de la sección 5.

Interacciones farmacológicas

Tabla 1: Efecto de los medicamentos administrados concomitantemente sobre la farmacocinética de atorvastatina

Medicamento administrado concomitantemente y régimen posológico	Atorvastatina		
	Dosis (mg)	Proporción del AUC ^a	Recomendación clínica [#]
Glecaprevir 400 mg OD/ Pibrentasvir 120 mg OD, 7 días	10 mg OD durante 7 días	8,3	La administración concomitante con medicamentos que contienen glecaprevir o pibrentasvir está contraindicada (ver sección 4).
Tipranavir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg BID, 8 días (días del 14 al 21)	40 mg el día 1, 10 mg el día 20	9,4	En casos en que la administración concomitante con atorvastatina es necesaria, no superar los 10 mg de atorvastatina al día. Se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Telaprevir 750 mg cada 8 h, 10 días	20 mg, SD	7,9	
Ciclosporina 5,2 mg/kg/día, dosis estable	10 mg OD durante 28 días	8,7	
Lopinavir 400 mg BID/Ritonavir 100 mg BID, 14 días	20 mg OD durante 4 días	5,9	En casos en que la administración concomitante con atorvastatina es necesaria, se recomienda la dosis de mantenimiento de atorvastatina más baja. Con dosis de atorvastatina superiores a 20 mg, se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Clarithromicina 500 mg BID, 9 días	80 mg OD durante 8 días	4,5	
Saquinavir 400 mg BID/ Ritonavir (300 mg BID los días 5-7, aumentar a 400 mg BID el día 8), días 4-18, 30 min después de la dosis de atorvastatina	40 mg OD durante 4 días	3,9	En casos en que la administración concomitante con atorvastatina es necesaria, se recomienda la dosis de mantenimiento de atorvastatina más baja. Con dosis de atorvastatina superiores a 40 mg, se

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



			recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Darunavir 300 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 9 días	10 mg OD durante 4 días	3,4	
Itraconazol 200 mg OD, 4 días	40 mg SD	3,3	
Fosamprenavir 700 mg BID/Ritonavir 100 mg BID, 14 días	10 mg OD durante 4 días	2,5	
Elbasvir 50 mg OD/Grazoprevir 200 mg OD, 13 días	10 mg SD	1,95	La dosis de atorvastatina no superará una dosis diaria de 20 mg durante la administración concomitante con medicamentos que contengan elbasvir o grazoprevir.
Letemovir 480 mg OD, 10 días	20 mg SD	3,29	La dosis de atorvastatina no superará una dosis diaria de 20 mg durante la administración concomitante con medicamentos que contengan letermovir.
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 días	10 mg OD durante 28 días	1,74	Sin recomendación específica.
Zumo de pomelo, 240 ml OD*	40 mg, SD	1,37	No se recomienda la administración concomitante de grandes cantidades de zumo de pomelo y atorvastatina.
Diltiazem 240 OD, 28 días	40 mg, SD	1,51	Tras el inicio o después de un ajuste de dosis de diltiazem, se recomienda la adecuada monitorización clínica

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



			de estos pacientes.
Eritromicina 500 mg QID, 7 días	10 mg, SD	1,33	Se recomienda la dosis máxima más baja y la monitorización clínica de estos pacientes.
Amlodipino 10 mg, dosis única	80 mg, SD	1,18	Sin recomendación específica.
Cimetidina 300 mg QID, 2 semanas	10 mg OD durante 2 semanas	1,00	Sin recomendación específica.
Colestipol 10 g BID, 24 semanas	40 mg OD durante 8 semanas	0,74**	Sin recomendación específica.
Suspensión antiácida de hidróxidos de magnesio y aluminio, 30 ml QID, 17 días	10 mg OD durante 15 días	0,66	Sin recomendación específica.
Efavirenz 600 mg OD, 14 días	10 mg durante 3 días	0,59	Sin recomendación específica.
Rifampicina 600 mg OD, 7 días (administración concomitante)	40 mg SD	1,12	Si no se puede evitar la administración concomitante, se recomienda la administración simultánea de atorvastatina con rifampicina, con monitorización clínica.
Rifampicina 600 mg OD, 5 días (dosis separadas)	40 mg SD	0,20	
emfibrozilo 600 mg BID, 7 días	40 mg SD	1,35	Se recomienda la dosis de inicial más baja y la monitorización clínica de estos pacientes.
Fenofibrato 160 mg OD, 7 días	40 mg SD	1,03	Se recomienda la dosis de inicial más baja y la monitorización clínica de estos pacientes.
Boceprevir 800 mg TID, 7 días	40 mg SD	2,3	Se recomienda una dosis de inicio inferior y la monitorización clínica de estos pacientes. La dosis de atorvastatina no debe superar una dosis diaria de 20 mg durante la
			administración concomitante con boceprevir.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



& Representa la proporción de tratamientos (medicamento administrado concomitantemente con atorvastatina frente a atorvastatina sola).

Ver la significación clínica en las secciones 5 y 6.

* Contiene uno o más componentes que inhiben la CYP3A4 y puede aumentar la concentración plasmática de medicamentos metabolizados por el CYP3A4. La ingesta de un vaso de 240 ml de zumo de pomelo también produjo una reducción del AUC del 20,4% del metabolito activo ortohidroxi. Grandes cantidades de zumo de pomelo (más de 1,2 l al día durante 5 días) aumentaron el AUC de atorvastatina 2,5 veces y el AUC de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (atorvastatina y metabolitos) 1,3 veces.

** Proporción basada en una única muestra tomada 8-16 h tras la dosis.

OD = una vez al día; SD = dosis única; BID = dos veces al día; TID = tres veces al día; QID = cuatro veces al día

Tabla 2: Efecto de atorvastatina sobre la farmacocinética de medicamentos administrados concomitantemente

Atorvastatina y régimen posológico	Medicamentos administrados concomitantemente		
	Medicamento/Dosis (mg)	Proporción del AUC&	Recomendación clínica
80 mg OD durante 10 días	Digoxina 0,25 mg OD, 20 días	1,15	Los pacientes que reciben digoxina deben ser monitorizados adecuadamente.
40 mg OD durante 22 días	Anticonceptivos orales OD, 2 meses - Noretindrona 1 mg - Etinil estradiol 35 µg	1,28 1,19	Sin recomendación específica.
80 mg OD durante 15 días	*Fenazona 600 mg SD	1,03	Sin recomendación específica.
10 mg SD	Tripranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 7 días	1,08	Sin recomendación específica.
10 mg OD durante 4 días	Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 días	0,73	Sin recomendación específica.
10 mg OD durante 4 días	Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 días	0,99	Sin recomendación específica.

& Representa la proporción de tratamientos (medicamento administrado concomitantemente con atorvastatina frente a atorvastatina sola).

* La administración concomitante de dosis múltiples de atorvastatina y fenazona mostró pocos efectos o efectos indetectables sobre el aclaramiento de fenazona.

OD = una vez al día; SD = dosis única, BID = dos veces al día.



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

3.1.9.11 BUSCAPINA® COMPOSITUM NF GOTAS

Expediente : 41726
Radicado : 20201016956 / 20211179104
Fecha : 06/09/2021
Interesado : SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.

Composición:

Cada mL contiene 2 mg de N-butilbromuro de hioscina + 100 mg de acetaminofén (paracetamol)

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones

Analgesico, antiespasmodico

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los componentes. Adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia renal o hepática, taquicardia, glaucoma, hipertrofia prostática, íleo paralítico, estenosis pilórica, obstrucción intestinal y apendicitis. "contiene metabisulfito de sodio que puede causar reacciones de hipersensibilidad especialmente en asmáticos".

Advertencias: "suspenda el medicamento y consulte inmediatamente a su médico si: *se presentan reacciones alérgicas como erupciones cutáneas o prurito (picação), algunas veces con problemas de respiración o inflamación de labios, lengua, garganta o cara. *se presentan salpullido o peladuras en la piel o úlceras en la boca. *usted ha sufrido previamente de problemas en la respiración cuando ha ingerido ácido acetil salicílico y otros aines y se presenta una reacción similar con este producto. *se presenta sangrado inesperado al cepillarse. *estas reacciones son raras.

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021005507 emitido mediante Acta No. 2 de 2021 SEM numeral 3.1.9.7. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Contraindicaciones
- Advertencias y precauciones
- Interacciones
- Reacciones adversas
- Posología y grupo etario

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Información para prescribir versión CCDS V2.0-LRC-25-Jul-2019. Revisión Enero 2020 allegada mediante radicado No. 20211179104

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

**3.1.9.12 Norspan® 7 (5MCG/H)
 Norspan® 7 (10MCG/H)
 Norspan® 7 (20MCG/H)**

Expediente : 20081187 / 20081185 / 20076277
Radicado : 20201250119 / 20211002090 / 20211179985
 : 20201250123 / 20211002088 / 20211179986
 : 20201250125 / 20211002083 / 20211179988
Fecha : 06/09/2021
Interesado : GRÜNENTHAL COLOMBIANA S.A.

Composición:

- Cada Solución para uso transdérmico (parche) contiene: buprenorfina 5 mg/parche
- Cada Solución para uso transdérmico (parche) contiene: buprenorfina 10 mg/parche
- Cada Solución para uso transdérmico (parche) contiene: buprenorfina 20,00 mg/sistema trasdermico de liberacion prolongada

Forma farmacéutica:
Solución para uso transdérmico (parche)

Indicaciones

Manejo del dolor crónico moderado a severo

Contraindicaciones

Nuevas contraindicaciones:

Norspan® 7 está contraindicado en:

Pacientes con hipersensibilidad conocida a la buprenorfina o alguno de sus excipientes, incluyendo antecedentes de reacciones en el lugar de aplicación que sugieran dermatitis alérgica de contacto con parches transdérmicos de buprenorfina.

Pacientes opioide-dependientes y en el tratamiento de abstinencia de narcóticos
Afecciones en las que la función y el centro respiratorio están gravemente dañados o puedan estarlo

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Pacientes que están recibiendo agentes serotoninérgicos, incluidos los inhibidores de la monoaminoxidasa (imaos) o que los hayan tomado en las dos últimas semanas

Pacientes que padezcan miastenia grave

Pacientes que padezcan delirium tremen

Embarazo

Nuevas advertencias y precauciones:

Norspan® 7 debe usarse con precaución en pacientes con:

Función respiratoria severamente deteriorada,

Apnea del sueño

Administración conjunta de depresores del snc (ver más abajo)

Tolerancia, dependencia física y abstinencia (ver abajo)

Dependencia psicológica [adicción], perfil de abuso e historial de abuso de sustancias y / o alcohol (ver más abajo)

Lesión en la cabeza, lesiones intracraneales o aumento de la presión intracraneal, shock, un nivel reducido de conciencia de origen incierto

Función hepática severamente alterada

Estreñimiento.

Depresión respiratoria

El riesgo primario de exceso de opioides es la depresión respiratoria.

Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, como la apnea central del sueño (acs) y la hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides puede aumentar el riesgo de acs en función de la dosis en algunos pacientes. Los opioides también pueden empeorar la apnea del sueño preexistente. En pacientes que presenten acs, se debe considerar disminuir la dosis total de opioides.

Administración conjunta de depresores del snc

El uso concomitante de buprenorfina y medicamentos sedantes como las benzodiacepinas o medicamentos relacionados puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes debe reservarse para pacientes para quienes las opciones de tratamiento alternativas no son posibles. Si se toma la decisión de recetar opioides concomitantemente con medicamentos sedantes, se debe usar la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. Se desconoce si se puede esperar tal gravedad a partir de la formulación transdérmica de buprenorfina.

Se debe acompañar de cerca a los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, se recomienda enfáticamente informar a los pacientes y a sus cuidadores para que estén al tanto de estos síntomas.

Síndrome serotoninérgico

La administración concomitante de buprenorfina y otros agentes serotoninérgicos, como inhibidores de la mao, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (isrs),

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (irsn) o antidepresivos tricíclicos puede provocar el síndrome serotoninérgico, una condición potencialmente mortal.

Norspan® está contraindicado en pacientes que estén recibiendo imao o que los hayan tomado en las dos últimas semanas.

Si el tratamiento concomitante con otros agentes serotoninérgicos está clínicamente justificado, se recomienda una observación cuidadosa del paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento y los aumentos de dosis.

Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental, inestabilidad autónoma, anomalías neuromusculares y/o síntomas gastrointestinales.

Si se sospecha de síndrome serotoninérgico, se debe considerar una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento dependiendo de la gravedad de los síntomas

Tolerancia, dependencia física y abstinencia

La buprenorfina es un agonista de los receptores μ -opioides.

El paciente puede desarrollar tolerancia al fármaco con el uso crónico y requerir dosis progresivamente más altas para mantener el control del dolor. El uso prolongado de este producto [preparación] puede conducir a la dependencia física y puede producirse un síndrome de abstinencia tras la interrupción abrupta de la terapia. Cuando un paciente ya no necesita terapia con buprenorfina, puede ser aconsejable reducir gradualmente la dosis para prevenir los síntomas de abstinencia.

La administración de la buprenorfina a personas que dependen físicamente de agonistas completos de los receptores μ -opioides puede precipitar un síndrome de abstinencia que depende del nivel de dependencia física y el tiempo y la dosis de la buprenorfina.

Dependencia psicológica [adicción], perfil de abuso e historial de abuso de sustancias y / o alcohol

Existe la posibilidad de desarrollar dependencia psicológica [adicción] a los analgésicos opioides, incluida la buprenorfina. La buprenorfina tiene un perfil de abuso similar a otros opioides. La buprenorfina puede ser buscada y abusada por personas con trastornos de adicción latentes o manifiestos. Norspan® 7 debe usarse con especial cuidado en pacientes con antecedentes de trastorno por mal uso de sustancias (incluido el mal uso de alcohol) o trastorno de salud mental.

Buprenorfina puede disminuir el umbral de convulsiones en pacientes con historial de desórdenes por convulsiones.

La enfermedad febril severa puede aumentar la velocidad de absorción de buprenorfina de norspan® 7.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La depresión respiratoria significativa se ha relacionado con la buprenorfina, particularmente por la vía intravenosa. Han ocurrido varias muertes cuando adictos aplicaron la buprenorfina intravenosamente en exceso, generalmente en conjunto con benzodiacepinas. Se han reportado muertes por sobredosis adicionales debido a etanol y benzodiacepinas en combinación con la buprenorfina. Se requiere cuidado al prescribir norspan® 7 a pacientes de los que se sabe, o se sospecha, que tienen problemas con el abuso de fármacos o alcohol o que sufren de una enfermedad mental grave.

Reacciones cutáneas en el lugar de aplicación

Para minimizar el riesgo de aparición de reacciones cutáneas en el lugar de aplicación, es importante seguir las instrucciones posológicas.

Las reacciones en el lugar de aplicación con btdds generalmente se presentan por una inflamación leve o moderada de la piel (dermatitis de contacto) y su apariencia típica puede incluir eritema, edema, prurito, erupción, pequeñas ampollas (vesículas) y sensación de dolor / ardor en el lugar de aplicación. La causa más común es la irritación de la piel (dermatitis de contacto irritante), y estas reacciones se resuelven espontáneamente después de la eliminación del btdds.

Btdds también puede causar sensibilización de la piel y posterior dermatitis de contacto alérgica (reacción de hipersensibilidad de tipo iv inmunomediada). La dermatitis de contacto alérgica puede desarrollarse con un retraso significativo (pueden pasar meses después del inicio del tratamiento con btdds) y puede manifestarse con síntomas similares a la dermatitis de contacto irritante, o con síntomas más intensos, como lesiones similares a "quemaduras" con ampollas y secreción. Que puede extenderse fuera del sitio de aplicación y que puede no resolverse rápidamente después de la eliminación del btdds. Se debe instruir a los pacientes y cuidadores para que controlen los lugares de aplicación para detectar tales reacciones. Si se sospecha dermatitis de contacto alérgica, se deben realizar los procedimientos de diagnóstico relevantes para determinar si se ha producido sensibilización y su causa real (buprenorfina y / u otros componentes del parche). Si se ha confirmado la dermatitis de contacto alérgica, se debe interrumpir el tratamiento. El tratamiento continuo con btdds en personas que experimentan dermatitis alérgica de contacto puede provocar complicaciones, como ampollas en la piel, heridas abiertas, hemorragias, ulceraciones e infecciones posteriores. Las lesiones mecánicas durante la extracción del parche (por ejemplo, laceración) también son posibles en pacientes con piel frágil. La inflamación crónica puede dar lugar a secuelas duraderas, como hiper e hipopigmentación post-inflamatoria, así como lesiones cutáneas secas y gruesas, escamosas, que pueden parecerse mucho a las cicatrices.

Norspan® 7 no se recomienda para la analgesia en el periodo post-operativo inmediato o en otras situaciones caracterizadas por una necesidad analgésica que varía rápidamente.

La hiperalgesia que no responde a un aumento adicional de la dosis de buprenorfina puede ocurrir, en particular, en dosis altas. Puede ser necesaria una reducción de la dosis o un cambio del opioide.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



El uso de opioides puede causar insuficiencia suprarrenal.

Utilizar con precaución especial en caso de intoxicación etílica aguda y trastornos convulsivos.

Buprenorfina tiene una propensión a la dependencia sustancialmente menor que los agonistas opioides puros. En estudios realizados con buprenorfina en pacientes y en voluntarios sanos no se han observado reacciones de abstinencia. Sin embargo, después del uso prolongado de buprenorfina no se pueden descartar síntomas de abstinencia, similares a los producidos por la retirada de opioides. Estos síntomas son: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblores y alteraciones gastrointestinales.

Buprenorfina se metaboliza en el hígado. La intensidad y la duración del efecto pueden alterarse en pacientes con trastornos de la función hepática. Por lo tanto dichos pacientes deben ser controlados cuidadosamente durante el tratamiento con buprenorfina.

Se debe advertir a los deportistas que este medicamento puede dar un resultado positivo en las pruebas de control del dopaje.

Fertilidad, embarazo y lactancia

No hay datos o éstos son limitados sobre el uso de norspan en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han demostrado toxicidad para la reproducción. Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos. Hacia el final del embarazo, las altas dosis de buprenorfina pueden inducir depresión respiratoria en el neonato incluso después de un corto periodo de administración. El uso prolongado de buprenorfina durante el embarazo puede dar lugar a la abstinencia neonatal de opioides.

Por lo tanto, norspan ®7 no debe utilizarse durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos efectivos.

Efectos en la capacidad de conducir y operar maquinaria

La buprenorfina puede afectar la capacidad de conducir vehículos y operar maquinaria.

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021009741, 2021008527 y 2021008528 emitido mediante Acta No. 08 de 2021 numeral 3.1.9.4. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión 4.0 del 19/08/2020 allegada mediante respuesta a auto

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Información para prescribir versión 13.0 del 19/08/2020 allegada mediante respuesta a auto

Nueva dosificación

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Dosis y vía de administración

Método de administración

Para asegurar una analgesia eficaz de la buprenorfina y minimizar el potencial de reacciones cutáneas (ver sección 4.4), se deben seguir las siguientes instrucciones de uso:

NORSPAN® 7 debe aplicarse en la piel sana, no irritada de la parte externa superior del brazo, la parte superior del pecho, la parte superior de la espalda o la parte lateral del pecho. NORSPAN® 7 debe aplicarse a un lugar de la piel relativamente o casi desprovisto de vello.

Si ninguno está disponible, el vello en el sitio debe cortarse no rasurarse.

Los sitios de aplicación deben rotarse siempre que se remplace o se agregue un sistema. El uso de un sitio de aplicación no debe repetirse en un lapso de 3 semanas.

Si el sitio de aplicación necesita limpiarse, esto debe hacerse solamente con agua. No deben utilizarse jabones, alcohol, aceites, lociones o productos abrasivos. La piel debe estar seca antes de que se aplique el sistema transdérmico.

NORSPAN® 7 debe llevarse continuamente por 7 días. NORSPAN® 7 debe colocarse presionándolo en el sitio de aplicación, asegurando que tenga contacto completo con la piel, especialmente alrededor de los bordes. Si los bordes del sistema empiezan a desprenderse, los bordes deben pegarse con una cinta apropiada para la piel. Si un sistema transdérmico se desprende por completo deben aplicarse uno nuevo. Se supone que el baño de tina o en la regadera o la natación no afectan el sistema. Durante la puesta de NORSPAN® 7, los pacientes deben estar instruidos a no tener expuesto el sitio de aplicación de NORSPAN® 7 a fuentes de calor externo directo, tales como almohadillas térmicas, cobijas eléctricas, botellas de agua caliente, lámparas térmicas, etc., ya que puede haber aumento de la absorción de buprenorfina. No se han analizado los efectos del uso del NORSPAN® 7 estando los pacientes en tinas calientes y en el sauna.

Dosis y titulación:

La dosis más baja disponible de NORSPAN® 7, 5 mcg/h, debe utilizarse como dosis inicial en todos los pacientes.

Durante el inicio, la titulación y el tratamiento con NORSPAN® 7, los pacientes pueden continuar con el régimen existente de AINE o acetaminofén según sea necesario.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Durante el proceso de titulación, la dosis puede ajustarse cada 3 días (72 horas). A partir de entonces, debe mantenerse el intervalo de dosificación de 7 días. Los cambios de la dosis de NORSPAN® 7 puede ajustarse individualmente con base en la necesidad de analgésicos P.R.N. (“pro re nata”, por la razón necesaria) complementarios y la respuesta analgésica del paciente a NORSPAN® 7.

Para aumentar la dosis, un parche más grande debe remplazar el parche que se está utilizando actualmente, o una combinación de parches debe aplicarse en diferentes lugares para alcanzar la dosis deseada. Se recomienda no aplicar más de dos parches a la vez, independientemente de la concentración del parche.

La titulación debe continuar cada 3-7 días hasta que se alcance una analgesia adecuada.

Si un control del dolor apropiado no se puede lograr con NORSPAN® 7, la terapia con NORSPAN® 7 debe suspenderse y el tratamiento del paciente debe cambiarse a un régimen analgésico apropiado determinado por un médico.

Descontinuación:

Después de haber retirado NORSPAN® 7, las concentraciones plasmáticas disminuyen gradualmente. Esto debe tomarse en cuenta cuando a la terapia con NORSPAN® 7 sigue la administración de otros opioides. Como regla general, un opioide subsecuente no debe administrarse en las 24 horas después de haber retirado NORSPAN® 7.

Niños:

No se han establecido la seguridad y eficacia de NORSPAN® 7 en pacientes menores a los 18 años de edad.

Insuficiencia renal.

No se requiere ningún ajuste de dosis especial de buprenorfina en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática.

No hay necesidad de un ajuste de dosis cuando NORSPAN® 7 se está utilizando en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

Los pacientes con insuficiencia hepática severa pueden acumular la buprenorfina durante el tratamiento con NORSPAN® 7. Debe considerarse una terapia alternativa y NORSPAN® 7 debe utilizarse con precaución, si acaso, en tales pacientes.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



INSERTO

¿Cómo debo usar NORSPAN®?

- El parche de NORSPAN® está disponible en tres concentraciones.
 - 5 mcg/hora
 - 10 mcg/hora
 - 20 mcg/hora

Cada parche de NORSPAN® indica su concentración en el empaque.

Su médico prescribirá el parche que sea el indicado para usted. Durante el tratamiento su médico puede cambiar el parche que usted usa si es necesario.

Es posible que no todas las concentraciones se encuentren disponibles en el país. Durante la colocación, la dosis puede ajustarse cada 3 días (72 horas). A partir de entonces, debe mantenerse el intervalo de dosificación de 7 días.”

Nuevas Contraindicaciones

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Contraindicaciones

NORSPAN® 7 está contraindicado en:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a la buprenorfina o alguno de sus excipientes, incluyendo antecedentes de reacciones en el lugar de aplicación que sugieran dermatitis alérgica de contacto con parches transdérmicos de buprenorfina (consulte la Sección 6.1).
- Pacientes opioide-dependientes y en el tratamiento de abstinencia de narcóticos
- Afecciones en las que la función y el centro respiratorio están gravemente dañados o puedan estarlo
- Pacientes que están recibiendo agentes serotoninérgicos, incluidos los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs) o que los hayan tomado en las dos últimas semanas
- Pacientes que padezcan miastenia grave
- Pacientes que padezcan delirium tremen
- Embarazo

INSERTO

¿Qué necesita saber antes de usar Norspan® 7? No use NORSPAN® si usted:

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Es alérgico a buprenorfina o alguno de los ingredientes de NORSPAN®, incluyendo antecedentes de reacciones en el lugar de aplicación con parches transdérmicos de buprenorfina. En el final de este prospecto consta una lista de los ingredientes de NORSPAN®. Consulte a su médico si no está seguro.
- Es opioide-dependiente y está en tratamiento de abstinencia de narcóticos
- Tiene afecciones en las que la función y el centro respiratorio están gravemente dañados o puedan estarlo
- Está recibiendo agentes serotoninérgicos, incluidos los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) o que los hayan tomado en las dos últimas semanas
- Padece de miastenia grave (una condición en la que los músculos se vuelven débiles)
- Padece de delirium tremen
- Está en embarazo

NORSPAN® no debe ser usado para tratar síntomas asociados con abstinencia de medicamentos.

Nuevas precauciones o advertencias

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Advertencias especiales y precauciones especiales de uso

NORSPAN® 7 debe usarse con precaución en pacientes con:

- Función respiratoria severamente deteriorada,
- Apnea del sueño
- Administración conjunta de depresores del SNC (ver más abajo y sección 4.5)
- Tolerancia, dependencia física y abstinencia (ver abajo)
- Dependencia psicológica [adicción], perfil de abuso e historial de abuso de sustancias y / o alcohol (ver más abajo)
- Lesión en la cabeza, lesiones intracraneales o aumento de la presión intracraneal, shock, un nivel reducido de conciencia de origen incierto
- Función hepática severamente alterada (ver sección 4.2)
- Estreñimiento.

Depresión respiratoria

El riesgo primario de exceso de opioides es la depresión respiratoria.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, como la apnea central del sueño (ACS) y la hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides puede aumentar el riesgo de ACS en función de la dosis en algunos pacientes. Los opioides también pueden empeorar la apnea del sueño preexistente (ver sección 4.8). En pacientes que presenten ACS, se debe considerar disminuir la dosis total de opioides.

Administración conjunta de depresores del SNC

El uso concomitante de buprenorfina y medicamentos sedantes como las benzodiacepinas o medicamentos relacionados puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes debe reservarse para pacientes para quienes las opciones de tratamiento alternativas no son posibles. Si se toma la decisión de recetar opioides concomitantemente con medicamentos sedantes, se debe usar la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. Se desconoce si se puede esperar tal gravedad a partir de la formulación transdérmica de buprenorfina.

Se debe acompañar de cerca a los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, se recomienda enfáticamente informar a los pacientes y a sus cuidadores para que estén al tanto de estos síntomas (ver sección 4.5).

Síndrome serotoninérgico

La administración concomitante de buprenorfina y otros agentes serotoninérgicos, como inhibidores de la MAO, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) o antidepresivos tricíclicos puede provocar el síndrome serotoninérgico, una condición potencialmente mortal (ver sección 4.5).

Norspan® está contraindicado en pacientes que estén recibiendo IMAO o que los hayan tomado en las dos últimas semanas.

Si el tratamiento concomitante con otros agentes serotoninérgicos está clínicamente justificado, se recomienda una observación cuidadosa del paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento y los aumentos de dosis.

Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental, inestabilidad autónoma, anomalías neuromusculares y / o síntomas gastrointestinales.

Si se sospecha de síndrome serotoninérgico, se debe considerar una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento dependiendo de la gravedad de los síntomas.

Tolerancia, dependencia física y abstinencia

La buprenorfina es un agonista de los receptores μ -opioides.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



El paciente puede desarrollar tolerancia al fármaco con el uso crónico y requerir dosis progresivamente más altas para mantener el control del dolor. El uso prolongado de este producto [preparación] puede conducir a la dependencia física y puede producirse un síndrome de abstinencia tras la interrupción abrupta de la terapia. Cuando un paciente ya no necesita terapia con buprenorfina, puede ser aconsejable reducir gradualmente la dosis para prevenir los síntomas de abstinencia.

La administración de la buprenorfina a personas que dependen físicamente de agonistas completos de los receptores μ -opioides puede precipitar un síndrome de abstinencia que depende del nivel de dependencia física y el tiempo y la dosis de la buprenorfina.

Dependencia psicológica [adicción], perfil de abuso e historial de abuso de sustancias y / o alcohol

Existe la posibilidad de desarrollar dependencia psicológica [adicción] a los analgésicos opioides, incluida la buprenorfina. La buprenorfina tiene un perfil de abuso similar a otros opioides. La buprenorfina puede ser buscada y abusada por personas con trastornos de adicción latentes o manifiestos. NORSPAN® 7 debe usarse con especial cuidado en pacientes con antecedentes de trastorno por mal uso de sustancias (incluido el mal uso de alcohol) o trastorno de salud mental.

Buprenorfina puede disminuir el umbral de convulsiones en pacientes con historial de desórdenes por convulsiones.

La enfermedad febril severa puede aumentar la velocidad de absorción de buprenorfina de NORSPAN® 7.

La depresión respiratoria significativa se ha relacionado con la buprenorfina, particularmente por la vía intravenosa. Han ocurrido varias muertes cuando adictos aplicaron la buprenorfina intravenosamente en exceso, generalmente en conjunto con benzodiacepinas. Se han reportado muertes por sobredosis adicionales debido a etanol y benzodiacepinas en combinación con la buprenorfina (consulte la Sección 4.9). Se requiere cuidado al prescribir NORSPAN® 7 a pacientes de los que se sabe, o se sospecha, que tienen problemas con el abuso de fármacos o alcohol o que sufren de una enfermedad mental grave.

Reacciones cutáneas en el lugar de aplicación

Para minimizar el riesgo de aparición de reacciones cutáneas en el lugar de aplicación, es importante seguir las instrucciones posológicas (ver sección 4.2).

Las reacciones en el lugar de aplicación con BTDS generalmente se presentan por una inflamación leve o moderada de la piel (dermatitis de contacto) y su apariencia típica puede incluir eritema, edema, prurito, erupción, pequeñas ampollas (vesículas) y sensación de

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



dolor / ardor en el lugar de aplicación. La causa más común es la irritación de la piel (dermatitis de contacto irritante), y estas reacciones se resuelven espontáneamente después de la eliminación del BTDS.

BTDS también puede causar sensibilización de la piel y posterior dermatitis de contacto alérgica (reacción de hipersensibilidad de tipo IV inmunomediada). La dermatitis de contacto alérgica puede desarrollarse con un retraso significativo (pueden pasar meses después del inicio del tratamiento con BTDS) y puede manifestarse con síntomas similares a la dermatitis de contacto irritante, o con síntomas más intensos, como lesiones similares a "quemaduras" con ampollas y secreción, que puede extenderse fuera del sitio de aplicación y que puede no resolverse rápidamente después de la eliminación del BTDS. Se debe instruir a los pacientes y cuidadores para que controlen los lugares de aplicación para detectar tales reacciones. Si se sospecha dermatitis de contacto alérgica, se deben realizar los procedimientos de diagnóstico relevantes para determinar si se ha producido sensibilización y su causa real (buprenorfina y / u otros componentes del parche). Si se ha confirmado la dermatitis de contacto alérgica, se debe interrumpir el tratamiento (ver sección 4.3). El tratamiento continuo con BTDS en personas que experimentan dermatitis alérgica de contacto puede provocar complicaciones, como ampollas en la piel, heridas abiertas, hemorragias, ulceraciones e infecciones posteriores. Las lesiones mecánicas durante la extracción del parche (por ejemplo, laceración) también son posibles en pacientes con piel frágil. La inflamación crónica puede dar lugar a secuelas duraderas, como hiper e hipopigmentación post-inflamatoria, así como lesiones cutáneas secas y gruesas, escamosas, que pueden parecerse mucho a las cicatrices.

NORSPAN® 7 no se recomienda para la analgesia en el periodo post-operativo inmediato o en otras situaciones caracterizadas por una necesidad analgésica que varía rápidamente.

La hiperalgesia que no responde a un aumento adicional de la dosis de buprenorfina puede ocurrir, en particular, en dosis altas. Puede ser necesaria una reducción de la dosis o un cambio del opioide.

El uso de opioides pueden causar insuficiencia suprarrenal.

Utilizar con precaución especial en caso de intoxicación etílica aguda y trastornos convulsivos.

Buprenorfina tiene una propensión a la dependencia sustancialmente menor que los agonistas opioides puros. En estudios realizados con buprenorfina en pacientes y en voluntarios sanos no se han observado reacciones de abstinencia. Sin embargo, después del uso prolongado de buprenorfina no se pueden descartar síntomas de abstinencia, similares a los producidos por la retirada de opioides. Estos síntomas son: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblores y alteraciones gastrointestinales. Buprenorfina se metaboliza en el hígado. La intensidad y la duración del efecto pueden alterarse en pacientes con trastornos de la función hepática. Por lo tanto dichos pacientes deben ser controlados cuidadosamente durante el tratamiento con buprenorfina.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Se debe advertir a los deportistas que este medicamento puede dar un resultado positivo en las pruebas de control del dopaje.

Nuevas Reacciones Adversas

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Efectos adversos

En general, los eventos adversos incluidos son aquellos con una relación plausible con el uso del fármaco, y los eventos adversos excluidos son eventos menores, aquellos que son demasiado imprecisos para ser significativos, y los eventos que se pueden observar comúnmente en ausencia de una terapia farmacológica.

A continuación, se presentan las frecuencias:

Muy frecuente: $\geq 10\%$

Frecuente: $\geq 1\%$, $<10\%$

Poco frecuente: $\geq 0.1\%$, $<1\%$

Raro: $\geq 0.01\%$, $<0.1\%$ (casos aislados)

Muy raro: $<0.01\%$ Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuente: Hipersensibilidad (incluyendo inflamación orofaríngea y lengua)

Raro: Respuestas anafilácticas

Trastornos del metabolismo y nutricionales

Frecuente: anorexia

Raro: deshidratación

Trastornos psiquiátricos Frecuente:

Frecuente: confusión, depresión, insomnio, nerviosismo, ansiedad,

Poco Frecuente: labilidad afectiva, agitación, estado de ánimo eufórico, alucinaciones, disminución de libido, pesadillas, agresividad

Raro: trastorno psicótico

Desconocido: Despersonalización, dependencia de drogas (ver sección 4.4)

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuente: Mareo, cefalea, somnolencia

Frecuente: Tremor

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Poco frecuente: Alteración de la concentración, coordinación anormal, disartria, disgeusia, hipoestesia, problemas de memoria, migraña, síncope, parestesia
Desconocido: Convulsiones, hiperalgesia, síndrome de apnea del sueño

Trastornos oculares

Poco frecuente: sequedad del ojo, visión borrosa
Raro: miosis

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuente: tinitus, vértigo

Trastornos cardíacos

Poco frecuente: palpitaciones, taquicardia
Raro: Angina de pecho

Trastornos vasculares

Poco frecuente: enrojecimiento, hipertensión, hipotensión
Raro: vasodilatación, hipotensión ortostática

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales

Común: disnea
Poco frecuente: tos, hipo, silbido
Raro: falla respiratoria, depresión respiratoria, asma agravada, hiperventilación, rinitis

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuente: estreñimiento, náusea, vómito
Frecuente: dolor abdominal, diarrea, dispepsia, sequedad de la boca
Poco frecuente: flatulencia
Raro: disfagia, íleo
Desconocido: diverticulitis

Trastornos hepatobiliares

Desconocido: cólico biliar

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

Muy Frecuente: prurito
Frecuente: rash o salpullido, sudoración
Poco frecuente: piel seca, urticaria
Raro: Edema facial

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Poco frecuente: calambres musculares, mialgia

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Trastornos renales y urinarios

Poco frecuente: incontinencia urinaria, retención urinaria, dificultad para orinar

Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas Raro:

disfunción sexual

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración

Muy frecuente: Reacción en el lugar de aplicación[†]

Frecuente: condiciones asténicas (incluyendo debilidad muscular),
edema periférico

Poco frecuente: edema, pirexia, escalofríos, síndrome de abstinencia,
dolor de pecho

Raro: enfermedad similar a la influenza

Desconocido: Síndrome de abstinencia de fármacos en neonatos, tolerancia
a las drogas.

Investigaciones

Poco Frecuente: aumento de alanina aminotransferasa (ALT), disminución
de peso

Lesión, intoxicación y complicaciones en el procedimiento

Poco frecuente: lesión accidental (incluyendo caída)

[†]Incluye: signos y síntomas comunes de la dermatitis de contacto (irritativa o alérgica): eritema, edema, prurito, salpullido, vesículas, sensación de dolor/ardor en el lugar de aplicación.

****En algunos casos ocurrieron reacciones alérgicas locales de inicio tardío (dermatitis de contacto alérgica) con signos marcados de inflamación. En tales casos debe suspenderse el tratamiento con NORSPAN® 7 (ver secciones 4.3 y 4.4).**

INSERTO

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de NORSPAN®?

NORSPAN® puede ocasionar efectos secundarios serios que pueden

conducir a la muerte, incluyendo:

- Problemas respiratorios serios que pueden poner en riesgo la vida.
Llame inmediatamente a su médico o asistencia médica de emergencia si usted:

- Tiene problemas para respirar
- Tiene somnolencia extrema junto con respiración lenta
- Tiene respiración superficial lenta (pequeños movimientos del pecho con la respiración)

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Se siente débil, muy mareado, confundido o no puede pensar, caminar o hablar normalmente
 - Presenta cualquier otro síntoma inusual
 - Reacciones cutáneas severas. NORSPAN® puede ocasionar reacciones cutáneas en el sitio en donde se aplica el parche. Para minimizar el riesgo de aparición de reacciones cutáneas en el lugar de aplicación, es importante seguir las instrucciones posológicas. Las reacciones en el lugar de aplicación con parche de buprenorfina transdérmico generalmente se presenta por una inflamación leve o moderada de la piel (dermatitis de contacto). Puede causar sensibilización de la piel y posterior dermatitis de contacto alérgica.
 - Reacciones alérgicas. Salpullido, comezón y urticaria son los síntomas más comunes de una reacción alérgica. Llame a su médico si presenta estos síntomas. Busque asistencia médica inmediatamente si usted presenta cualquiera de estos síntomas de una reacción alérgica mientras toma NORSPAN®:
 - Inflamación de sus labios o lengua
 - Problemas respiratorios
 - Dolor en el pecho
 - NORSPAN® puede ocasionar disminución súbita de la presión arterial. La presión arterial baja puede provocar que se sienta mareado si se levanta muy rápido estando sentado o acostado. También es más probable que disminuya la presión arterial si toma otros medicamentos que también pueden disminuirla. Puede presentarse una presión arterial baja severa si pierde sangre o toma ciertos medicamentos.
 - Problemas hepáticos. Su piel o la parte blanca de sus ojos puede ponerse color amarillo (ictericia), la orina puede verse de color oscuro, las heces fecales pueden verse de color claro, puede tener menos apetito y náuseas. Su médico puede realizar pruebas antes de que inicie y mientras usa NORSPAN®.
 - NORSPAN® puede incrementar las probabilidades de que tenga una convulsión si tiene un historial de convulsiones. Dígale a su médico si tiene un ataque o convulsión mientras utiliza NORSPAN®.
 - NORSPAN® puede ocasionar dependencia física. No deje de utilizar NORSPAN® o cualquier otro opioide sin hablar con su médico. Puede enfermarse con síntomas de abstinencia desagradables porque su cuerpo se ha acostumbrado a estas medicinas. La dependencia física no es lo mismo que la adicción a una droga.
 - Existe una probabilidad de abuso o adicción con NORSPAN®. La probabilidad es mayor si usted es o ha sido adicto a o abusó de otros medicamentos, drogas callejeras o alcohol en el pasado.
- Los efectos secundarios más comunes de NORSPAN® incluyen:

- náuseas
- dolor de cabeza

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- mareos
- estreñimiento
- somnolencia
- vómitos
- boca seca y
- Signos y síntomas comunes de la dermatitis de contacto (irritativa o alérgica):
comezón, enrojecimiento o sarpullido, hinchazón, vesículas, sensación de dolor/ardor en el sitio donde está colocado el parche

El estreñimiento (movimientos intestinales incompletos o difíciles) es un efecto secundario muy común de todos los medicamentos opioides. Consulte a su médico acerca del uso de laxantes (medicamentos para tratar el estreñimiento) y emolientes de las heces para evitar o tratar el estreñimiento mientras usa NORSPAN®.

Consulte a su médico acerca de cualquier efecto secundario que lo moleste o que no desaparece.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de NORSPAN®. Para que tenga una lista completa, pregunte a su médico.

Nuevas interacciones

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La buprenorfina no debe usarse concomitantemente con IMAO o en pacientes que hayan recibido IMAO en las dos semanas anteriores. La buprenorfina debe usarse con precaución cuando se coadministra con medicamentos serotoninérgicos, como IMAOs, ISRS, IRSN o antidepresivos tricíclicos, ya que aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico, una condición potencialmente mortal. Norspan® está contraindicado en pacientes que estén recibiendo IMAO o que los hayan tomado en las dos últimas semanas.

El uso concomitante de opioides con medicamentos sedantes como las benzodiacepinas o medicamentos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresivo aditivo sobre el SNC. La dosis y la duración del uso concomitante deben ser limitadas (ver sección 4.4) Tales agentes incluyen los sedantes o hipnóticos, anestésicos generales, otros analgésicos opioides, fenotiazinas, antieméticos de acción central, benzodiacepinas y alcohol.

Las reducciones del flujo sanguíneo hepático inducida por algunos anestésicos generales (v.g., halotano) y otros fármacos que puede ocasionar una velocidad reducida de eliminación hepática del fármaco buprenorfina.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La buprenorfina es metabolizada principalmente por la glucuronidación y a un grado menor (aproximadamente 30%) por CYP3A4. El tratamiento concomitante con inhibidores de la CYP3A4 puede originar concentraciones plasmáticas elevadas con una intensificación de la eficacia de buprenorfina. Un estudio de interacción farmacológica con el inhibidor de la CYP3A4, el ketoconazol, no produjo aumentos clínicamente relevantes de la concentración plasmática máxima media (Cmax) o la exposición (AUC) de buprenorfina después de NORSPAN® 7 con ketoconazol en comparación con NORSPAN® 7 por sí solo. La interacción entre la buprenorfina y los inductores de la enzima CYP3A4 no se ha estudiado aún. La administración concomitante de NORSPAN® 7 e inductores de enzimas (v.g., fenobarbital, carbamazepina, fenitoína y rifampicina) podrían originar un aumento de la depuración provocando a su vez una menor eficacia.

INSERTO

Otros medicamentos y NORSPAN®

Hable con su médico acerca de todos los medicamentos que toma, incluyendo medicamentos con o sin fórmula médica, vitaminas y suplementos a base de plantas. Algunos medicamentos pueden ocasionar problemas médicos serios o poner en riesgo la vida cuando se toman con NORSPAN®. Algunas veces, las dosis de ciertos medicamentos y NORSPAN® necesitan cambiarse si se usan juntas.

Hable especialmente con su médico si usted toma:

- Otros medicamentos para el dolor
- Antidepresivos
- Medicamentos para dormir
- Antihistamínicos (antigripales o antialérgicos)
- Medicamentos para la ansiedad
- Relajantes musculares
- Medicamentos para las náuseas y el vómito
- Sedantes o tranquilizantes (medicamentos que lo hacen sentir más tranquilo)
- Medicamentos para latidos del corazón anormales

No debe ingerir bebidas alcohólicas mientras se administre NORSPAN®. El alcohol puede intensificar ciertos efectos adversos del parche y puede sentirse mal.

Síndrome Serotoninérgico

La administración de buprenorfina y otros agentes serotoninérgicos, como IMAO, inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) o antidepresivos tricíclicos puede provocar el síndrome serotoninérgico, una condición mortal.

Norspan® está contraindicado en pacientes que estén recibiendo IMAO o que los hayan tomado en las dos últimas semanas. Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



incluir cambios en el estado mental, inestabilidad autónoma, anomalías neuromusculares y/o síntomas gastrointestinales.

Consulte a su médico si no está seguro de si su medicamento es uno de la lista anterior.

Conozca los medicamentos que toma. Tenga una lista de sus medicamentos para mostrar a su médico. Su médico le dirá si es seguro que tome otros medicamentos mientras está usando NORSPAN®.

- Antes de que empiece a usar NORSPAN®: Si usted ya se encuentra usando un medicamento constante para tratar su dolor, su médico le dirá cómo dejar de tomarlo. Su médico deberá prescribir un medicamento contra el dolor que sea de corta duración, para que lo utilice mientras se ajusta la dosis de NORSPAN® para tratar su dolor que requiere manejo continuo de analgesia con opioides.
- Utilice NORSPAN® exactamente como lo prescribió su médico.
No cambie su dosis a menos que su médico le indique que la cambie.
- No aplique NORSPAN® más frecuentemente de lo prescrito.
- No use más de un parche al mismo tiempo a menos que su médico le indique que lo haga.
- Debe utilizar 1 parche de NORSPAN® de manera continua durante 7 días.
- Si el parche se desprende y accidentalmente se adhiere a la piel de otra persona, desprenda inmediatamente el parche de esa persona, lave el área con agua limpia y consulte a un médico de manera inmediata.
- Use sólo agua para lavar la piel en donde aplique NORSPAN®.
No use jabón, alcohol u otros disolventes para lavar el área o retirar cualquier residuo adhesivo del parche.
- No aplique ningún medicamento, crema o loción en la piel en el lugar de aplicación de NORSPAN® antes de aplicar el parche. Esto puede afectar cómo se adhiere el parche a la piel y cómo se absorbe la medicina del parche.
- No deje de usar NORSPAN® sin hablar primero con su médico. Su médico le dará instrucciones acerca de cómo dejar de utilizar gradualmente este medicamento para evitar síntomas molestos.
- No debe manejar, operar maquinaria pesada o realizar otras actividades peligrosas, hasta que sepa cuáles son sus reacciones a este medicamento. NORSPAN® puede provocarle sueño y hacer que se sienta mareado o aturdido. Esto puede afectar su capacidad para pensar y reaccionar. Pregunte a su médico cuál es el momento correcto para realizar estas actividades.
- No debe beber alcohol o usar medicamentos de prescripción o de no prescripción que contengan alcohol mientras usa NORSPAN®. El alcohol puede incrementar las posibilidades de que tenga efectos secundarios serios incluyendo la muerte.
- No coloque NORSPAN® cerca del calor. La exposición de NORSPAN® al calor directo puede ocasionar que mucho del medicamento en NORSPAN® pase a su cuerpo. Esto puede conducir a una sobredosis y ocasionar la muerte. Mantener el parche alejado de:

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Almohadillas térmicas
- Mantas eléctricas
- Calentadores
- Lámparas de bronceado
- Saunas o jacuzzis
- Camas de agua caliente
- Baños termales o de sol
- Botellas de agua calientes

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

3.1.9.13 FELDENE FLASH 20MG TABLETAS

Expediente : 45777
Radicado : 20201036248 / 20211181796
Fecha : 08/09/2021
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

- Cada tableta contiene 20 mg de Piroxicam

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones

Antiinflamatorio.

Contraindicaciones

Piroxicam está contraindicado en:

- pacientes con historia de úlcera gastrointestinal, sangrado o perforación.
 - pacientes con úlceras pépticas activas, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica y disfunción hepática severa.
 - pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
 - existe el potencial de sensibilidad cruzada con el ácido acetilsalicílico y otros aines.
- No se debe dar piroxicam a los pacientes en quienes el ácido acetilsalicílico y otros aines inducen los síntomas del asma, pólipos nasales, angioedema, edema angioneurótico, broncoespasmo, rinitis aguda, urticaria, o reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico u otros aines; se han reportado reacciones anafilácticas severas, incluso fatales.
- tratamiento del dolor perioperatorio en el escenario de la cirugía de derivación coronaria con injerto (cabg).

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- manejo del dolor posoperatorio de cirugía de revascularización coronaria.
- pacientes con insuficiencias renal y hepática graves. Pacientes con insuficiencia cardíaca grave.

- tercer trimestre de embarazo
advertencias y precauciones

su seguridad y eficacia no ha sido establecida en menores de 12 años; por tanto no se recomienda su uso en este grupo etario. Evitar el uso durante la lactancia. El uso concomitante de piroxicam con aines sistémicos (sin ácido acetilsalicílico), incluyendo los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (cox-2), deben ser evitados. El uso concomitante de aines sistémicos con otros aines sistémicos puede incrementar la frecuencia de úlceras gastrointestinales y sangrado.

los aines pueden aumentar el riesgo de eventos tromboticos cardiovasculares (cv) graves, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular (acv), que pueden ser mortales. Este riesgo puede aumentar con el tiempo de administración. El incremento relativo de este riesgo parece ser similar en aquellos con o sin enfermedad cv conocida o factores de riesgo cv. Sin embargo, los pacientes con enfermedad cv conocida, antecedentes de enfermedad cardiovascular, presencia de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular y con tratamientos prolongados con aines corren un mayor riesgo en términos de incidencia absoluta, debido al incremento de su tasa basal. A fin de reducir al mínimo el riesgo potencial de un evento adverso cardiovascular en pacientes tratados con piroxicam, se deberá administrar la mínima dosis efectiva durante el tiempo más corto posible. Los médicos y los pacientes deben estar atentos al desarrollo de dichos eventos, aun en ausencia de síntomas cv previos. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y/o síntomas de toxicidad cv grave y las medidas que hay que tomar si se llegan a presentar.

hipertensión

al igual que con todos los aines, el piroxicam puede conllevar al desarrollo de hipertensión de novo o al empeoramiento de estados hipertensivos previos; cualquiera de los dos casos, pueden contribuir al aumento de la incidencia de eventos cv. Todos los aines, incluido el piroxicam, deben ser administrados con precaución en pacientes con hipertensión arterial. Se debe realizar una monitorización estricta de las cifras tensionales durante el inicio del tratamiento con piroxicam y a lo largo del tratamiento.

retención de líquidos y edema.

igual que sucede con otros medicamentos de los que se sabe que inhiben la síntesis de las prostaglandinas, en algunos pacientes que toman aines, incluido el piroxicam, se ha informado retención de líquidos y edema. Por ésta razón, se deberá administrar el piroxicam con precaución en pacientes que tienen compromiso de la función cardíaca y otros padecimientos que son predisponentes o se empeoran por la retención de líquidos.

los pacientes que tienen una insuficiencia cardíaca congestiva o hipertensión preexistentes se deben someter a una estrecha vigilancia.

efectos gastrointestinales (gi).

los aines, incluido el piroxicam, pueden causar eventos adversos gastrointestinales (gi) graves incluidos inflamación, hemorragia, ulceración, y perforación del estómago, intestino delgado o intestino grueso, que pueden ser mortales. La administración de dosis de más de 20 mg por día conlleva un aumento en el riesgo de efectos colaterales

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



gastrointestinales. La evidencia de estudios observacionales sugiere que piroxicam puede estar asociado con un alto riesgo de toxicidad gastrointestinal grave, respecto a otros aines.

cuando sobrevienen hemorragias o ulceraciones gi en pacientes que reciben piroxicam se debe suspender el tratamiento.

los pacientes que corren un riesgo más alto de presentar estos tipos de complicaciones gi con los aines son los ancianos, los pacientes con enfermedad cv, los pacientes que usan concomitante corticosteroides, medicamentos antiplaquetarios (como ácido acetil salicílico) inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, pacientes que ingieren alcohol, o los pacientes que tienen antecedentes o enfermedad gastrointestinal activa, como ulceración, hemorragia o afecciones inflamatoria gi. En consecuencia, el piroxicam deberá ser administrado con precaución en estos pacientes (véase secciones 4.2 posología y método de administración y 4.3 contraindicaciones). El consumo de alcohol y tabaco aumentan el riesgo.

efectos renales.

en unos casos raros, los aines pueden causar nefritis intersticial, glomerulitis, necrosis papilar y síndrome nefrótico. Los aines inhiben la síntesis de las prostaglandinas renales que desempeñan un papel de soporte en el mantenimiento de la perfusión renal en pacientes cuyo gasto renal y volumen sanguíneo están disminuidos. En éstos pacientes, la administración de un aines puede precipitar una descompensación renal, la cual típicamente va seguida de una recuperación al estado previo al tratamiento una vez se suspende el tratamiento con aines. Los pacientes que corren un mayor riesgo de sufrir tal reacción son los que sufren de insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática, síndrome nefrótico y enfermedad renal manifiesta. Éstos pacientes deben ser cuidadosamente vigilados mientras reciben terapia con aines.

se debe tener cuidado cuando se inicia el tratamiento con piroxicam en pacientes con deshidratación grave. También se recomienda tener precaución en pacientes con enfermedad renal.

a causa de la extensa excreción renal de piroxicam y los productos de su biotransformación se deben considerar dosis más bajas de piroxicam en los pacientes que tienen deterioro de la función renal, y someterlos a estrecha vigilancia.

no se recomienda el uso de aines en pacientes con enfermedad renal avanzada. No se recomienda el uso concomitante de iecas, diuréticos tiazídicos o diuréticos de asa, puesto que aumenta el riesgo de toxicidad y lesión renal.

efectos hepáticos.

se han reportado reacciones hepáticas severas y potencialmente fatales. Piroxicam puede causar elevación de las enzimas hepáticas, ictericia, hepatitis fulminante, necrosis hepática y falla hepática. Aunque estas reacciones son raras, si las pruebas de función hepática anormales persisten o empeoran, si aparecen signos y síntomas clínicos compatibles con la enfermedad hepática, o si ocurren manifestaciones sistémicas (por ejemplo, eosinofilia, rash, etc.), se recomienda estrecha vigilancia médica e interrumpir inmediatamente el tratamiento.

reacciones cutáneas.

se han reportado muy raramente reacciones cutáneas serias, algunas de ellas mortales, incluidas dermatitis exfoliativa, síndrome de stevens-johnson, y necrosis

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



epidérmica tóxica, asociadas con el uso de aines, incluido el piroxicam. Los pacientes parecen correr el más alto riesgo de sufrir estos eventos al comienzo del curso de tratamiento, y ocurre que el inicio de los eventos se presenta en la mayoría de los casos dentro del primer mes de tratamiento. El piroxicam debe ser discontinuado ante la primera aparición de erupción cutánea, lesiones mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

efectos oftalmológicos.

debido a los hallazgos de eventos adversos oftalmológicos con los aines, se recomienda que los pacientes que se quejan de trastornos visuales durante el tratamiento con piroxicam se sometan a evaluación oftalmológica.

metabolizadores deficientes de los sustratos cyp2c9.

pacientes de quienes se sabe o se sospecha que son metabolizadores deficientes de cyp2c9 con base en historia/experiencia previa con otros sustratos cyp2c9 deben recibir piroxicam con precaución, ya que pueden tener niveles en plasma anormalmente altos debido a la depuración metabólica reducida (véase sección 5.2, propiedades farmacocinéticas, farmacogenética).

uso con anticoagulantes orales.

usar con precaución en pacientes con trastornos de la coagulación. El uso concomitante de aines, incluyendo piroxicam, con anticoagulantes orales, aumentan el riesgo de hemorragia gi y no gi y se debe administrar con precaución. Anticoagulantes orales incluyen tipo warfarina / cumarina y nuevos anticoagulantes orales (por ejemplo, apixaban, dabigatran, rivaroxaban). La anticoagulación / inr debe vigilarse en los pacientes que toman anticoagulantes tipo warfarina/cumarina.

generales.

pacientes con fenilcetonuria: debido a su contenido de aspartame, el piroxicam fddf contiene fenilalanina 0,070 mg y 0,140 mg por dosis de 10 mg y de 20 mg respectivamente. Cuando se usa para el alivio del dolor y la inflamación en los problemas inflamatorios del tracto respiratorio superior, hay que recordar que los aines constituyen únicamente tratamiento sintomático. Cuando se dan a pacientes que sufren éste tipo de patología se debe considerar la terapia antibacteriana concomitante adecuada. No se recomienda el uso de aines en pacientes con asma y rinitis (con o sin pólipos nasales) con antecedentes de broncoespasmo asociado al uso de ácido acetilsalicílico u otros aines, dado el riesgo de broncoespasmo severo y potencialmente fatal. El siguiente enunciado se aplica solo cuando se incluye alcohol bencílico en la formulación: piroxicam solución para administración intramuscular contiene alcohol bencílico. Se ha asociado este alcohol, un conservante, con eventos adversos graves, como el "síndrome del jadeo" y la muerte en pacientes pediátricos. Aunque las dosis clínicas normales de este medicamento por lo general liberan cantidades de alcohol bencílico básicamente inferiores a las informadas en relación con el "síndrome del jadeo", se desconoce la cantidad mínima de alcohol bencílico en la que se puede producir la toxicidad. El riesgo de toxicidad por alcohol bencílico obedece a la cantidad administrada y capacidad de los riñones y el hígado de detoxificar el químico. Los infantes prematuros y de bajo peso al nacer son más propensos a presentar toxicidad.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



la cantidad de alcohol bencílico en el diluyente por cada ml es 20 mg. Feldene inyectable: contiene alcohol bencílico, por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros.

otras advertencias:

este medicamento debe utilizarse por prescripción facultativa. Se recomienda que se debe iniciar el tratamiento con la menor dosis terapéutica y por el menor tiempo requerido. La administración concomitante con el ácido acetilsalicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. El ácido acetilsalicílico (asa) se debe evitar su administración en niños con enfermedades virales agudas.

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020013150 emitido mediante Acta No. 12 del 2020 numeral 3.1.9.10. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de dosificación
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Información para prescribir basada en CDSv15.0 del 01 de Noviembre de 2019 allegada mediante radicado 20211181796

Nueva dosificación

Posología y método de administración.

Es posible reducir al mínimo los efectos indeseables usando la mínima dosis efectiva durante el tiempo más corto necesario para controlar los síntomas.

Posología.

Artritis reumatoide, osteoartritis (artrosis, enfermedad articular degenerativa), espondilitis anquilosante.

La dosis inicial recomendada es de 20 mg administrados en una dosis única diaria. La mayoría de los pacientes se mantendrá con 20 mg al día. Un grupo relativamente pequeño de pacientes se puede mantener con 10 mg al día (véase la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso, efectos gastrointestinales (GI).)

Gota aguda.

Debido a su perfil de seguridad GI (véase secciones 4.3 Contraindicaciones y 4.4 advertencias y precauciones para el uso), piroxicam no debe utilizarse en el tratamiento de primera línea para gota aguda cuando esté indicado un AINEs. Por la misma razón, no debe utilizarse para tratar gota aguda en pacientes que tengan un mayor riesgo de desarrollar eventos adversos GI graves (véase sección 4.4 Advertencias y precauciones para el uso).

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



El tratamiento se debe iniciar con una dosis única de 40 mg, seguida en los próximos 4 a 6 días con 40 mg al día, administrados en dosis única o en dosis divididas. El piroxicam no está indicado en el tratamiento a largo plazo de la gota.

Administración.

Oral (forma farmacéutica de disolución rápida)

El piroxicam en FDDF (Forma de dosificación de disolución rápida) se puede tragar con agua, o ponerlo sobre la lengua para que se disperse y luego tragarla con saliva o agua como una suspensión. El piroxicam en FDDF se disuelve casi instantáneamente en la boca en presencia de agua o saliva.

Intramuscular.

El piroxicam intramuscular es apropiado para el tratamiento inicial de afecciones agudas y las exacerbaciones agudas de afecciones crónicas. Para la continuación del tratamiento, se deben utilizar las formas farmacéuticas orales (forma farmacéutica de disolución rápida). La posología del piroxicam intramuscular es idéntica a la posología del piroxicam oral.

La inyección intramuscular de piroxicam se debe hacer usando una técnica aséptica en un músculo relativamente grande. El lugar preferido es el cuadrante superior externo de la nalga (es decir, el glúteo mayor). Igual que sucede con todas las inyecciones intramusculares, es necesario succionar para evitar la inyección inadvertida en un vaso sanguíneo.

Administración combinada.

La posología diaria total de piroxicam administrado en forma farmacéutica de disolución rápida, e inyección intramuscular no deben exceder la dosificación máxima diaria recomendada que se indicó anteriormente.

Nuevas contraindicaciones

Piroxicam está contraindicado en:

- Pacientes con historia de úlcera gastrointestinal, sangrado o perforación.
- Pacientes con úlceras pépticas activas, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica y disfunción hepática severa.
- Pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Existe el potencial de sensibilidad cruzada con el ácido acetilsalicílico y otros AINEs. No se debe dar piroxicam a los pacientes en quienes el ácido acetilsalicílico y otros AINEs inducen los síntomas del asma, pólipos nasales, angioedema, edema angioneurótico, broncoespasmo, rinitis aguda, urticaria, o reacciones alérgicas a

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- ácido acetil salicílico u otros AINEs; se han reportado reacciones anafilácticas severas, incluso fatales.
- Tratamiento del dolor perioperatorio en el escenario de la cirugía de derivación coronaria con injerto (CABG).
 - Manejo del dolor periperatorio de cirugía de revascularización coronaria.
 - Pacientes con insuficiencias renal y hepática graves.
 - Pacientes con insuficiencia cardíaca grave.
 - Tercer trimestre de embarazo.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales para el uso.

Su seguridad y eficacia no ha sido establecida en menores de 12 años; por tanto no se recomienda su uso en este grupo etario.

Evitar el uso durante la lactancia.

El uso concomitante de Piroxicam con AINEs sistémicos (sin ácido acetilsalicílico), incluyendo los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), deben ser evitados. El uso concomitante de AINEs sistémicos con otros AINEs sistémicos puede incrementar la frecuencia de úlceras gastrointestinales y sangrado.

Efectos cardiovasculares.

Los AINEs pueden aumentar el riesgo de eventos tromboticos cardiovasculares (CV) graves, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular (ACV), que pueden ser mortales. Este riesgo puede aumentar con el tiempo de administración. El incremento relativo de este riesgo parece ser similar en aquellos con o sin enfermedad CV conocida o factores de riesgo CV. Sin embargo, los pacientes con enfermedad CV conocida, antecedentes de enfermedad cardiovascular, presencia de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular y con tratamientos prolongados con AINEs corren un mayor riesgo en términos de incidencia absoluta, debido al incremento de su tasa basal. A fin de reducir al mínimo el riesgo potencial de un evento adverso cardiovascular en pacientes tratados con piroxicam, se deberá administrar la mínima dosis efectiva durante el tiempo más corto posible. Los médicos y los pacientes deben estar atentos al desarrollo de dichos eventos, aun en ausencia de síntomas CV previos. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y/o síntomas de toxicidad CV grave y las medidas que hay que tomar si se llegan a presentar (véase sección 4.3 Contraindicaciones).

Hipertensión.

Al igual que con todos los AINEs, el piroxicam puede conllevar al desarrollo de hipertensión de novo o al empeoramiento de estados hipertensivos previos; Cualquiera de los dos casos, pueden contribuir al aumento de la incidencia de eventos CV. Todos los AINEs, incluido el piroxicam, deben ser administrados con precaución en pacientes con hipertensión arterial.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Se debe realizar una monitorización estricta de las cifras tensionales durante el inicio del tratamiento con piroxicam y a lo largo del tratamiento.

Retención de líquidos y edema.

Igual que sucede con otros medicamentos de los que se sabe que inhiben la síntesis de las prostaglandinas, en algunos pacientes que toman AINEs, incluido el piroxicam, se ha informado retención de líquidos y edema. Por ésta razón, se deberá administrar el piroxicam con precaución en pacientes que tienen compromiso de la función cardíaca y otros padecimientos que son predisponentes o se empeoran por la retención de líquidos. Los pacientes que tienen una insuficiencia cardíaca congestiva o hipertensión preexistentes se deben someter a una estrecha vigilancia.

Efectos gastrointestinales (GI).

Los AINEs, incluido el piroxicam, pueden causar eventos adversos gastrointestinales (GI) graves incluidos inflamación, hemorragia, ulceración, y perforación del estómago, intestino delgado o intestino grueso, que pueden ser mortales. La administración de dosis de más de 20 mg por día conlleva un aumento en el riesgo de efectos colaterales gastrointestinales. La evidencia de estudios observacionales sugiere que piroxicam puede estar asociado con un alto riesgo de toxicidad gastrointestinal grave, respecto a otros AINEs. Cuando sobrevienen hemorragias o ulceraciones GI en pacientes que reciben piroxicam se debe suspender el tratamiento. Los pacientes que corren un riesgo más alto de presentar estos tipos de complicaciones GI con los AINEs son los ancianos, los pacientes con enfermedad CV, los pacientes que usan concomitantemente corticosteroides, medicamentos antiplaquetarios (como ácido acetilsalicílico), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, pacientes que ingieren alcohol, o los pacientes que tienen antecedentes o enfermedad gastrointestinal activa, como ulceración, hemorragia o afecciones inflamatorias GI. En consecuencia, el piroxicam deberá ser administrado con precaución en estos pacientes (véase secciones 4.2 Posología y método de administración y 4.3 Contraindicaciones). El consumo de alcohol y tabaco aumentan el riesgo.

Efectos renales.

En unos casos raros, los AINEs pueden causar nefritis intersticial, glomerulitis, necrosis papilar y síndrome nefrótico. Los AINEs inhiben la síntesis de las prostaglandinas renales que desempeñan un papel de soporte en el mantenimiento de la perfusión renal en pacientes cuyo gasto renal y volumen sanguíneo están disminuidos. En éstos pacientes, la administración de un AINE puede precipitar una descompensación renal, la cual típicamente va seguida de una recuperación al estado previo al tratamiento una vez se suspende el tratamiento con AINEs. Los pacientes que corren un mayor riesgo de sufrir tal reacción son los que sufren de insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática, síndrome nefrótico y enfermedad renal manifiesta. Éstos pacientes deben ser cuidadosamente vigilados mientras reciben terapia con AINEs.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Se debe tener cuidado cuando se inicia el tratamiento con piroxicam en pacientes con deshidratación grave. También se recomienda tener precaución en pacientes con enfermedad renal (véase sección 4.3 Contraindicaciones).

A causa de la extensa excreción renal de piroxicam y los productos de su biotransformación se deben considerar dosis más bajas de piroxicam en los pacientes que tienen deterioro de la función renal, y someterlos a estrecha vigilancia (véase sección 4.3 Contraindicaciones y sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas).

No se recomienda el uso de AINEs en pacientes con enfermedad renal avanzada. No se recomienda el uso concomitante de IECAs, diuréticos tiazídicos o diuréticos de ASA, puesto que aumenta el riesgo de toxicidad y lesión renal.

Efectos hepáticos.

Se han reportado reacciones hepáticas severas y potencialmente fatales. Piroxicam puede causar elevación de las enzimas hepáticas, ictericia, hepatitis fulminante, necrosis hepática y falla hepática. Aunque estas reacciones son raras, si las pruebas de función hepática anormales persisten o empeoran, si aparecen signos y síntomas clínicos compatibles con la enfermedad hepática, o si ocurren manifestaciones sistémicas (por ejemplo, eosinofilia, erupción cutánea, etc.), se recomienda estrecha vigilancia médica e interrumpir inmediatamente el tratamiento.

Reacciones cutáneas.

Se han reportado muy raramente reacciones cutáneas serias, algunas de ellas mortales, incluidas reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS por sus siglas en inglés), dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica, asociadas con el uso de AINEs, incluido el piroxicam. Los pacientes parecen correr el más alto riesgo de sufrir estos eventos al comienzo del curso de tratamiento, y ocurre que el inicio de los eventos se presenta en la mayoría de los casos dentro del primer mes de tratamiento. El piroxicam debe ser discontinuado ante la primera aparición de erupción cutánea, lesiones mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Efectos oftalmológicos.

Debido a los hallazgos de eventos adversos oftalmológicos con los AINEs, se recomienda que los pacientes que se quejan de trastornos visuales durante el tratamiento con piroxicam se sometan a evaluación oftalmológica.

Metabolizadores deficientes de los sustratos CYP2C9.

Pacientes de quienes se sabe o se sospecha que son metabolizadores deficientes de CYP2C9 con base en historia/experiencia previa con otros sustratos CYP2C9 deben recibir piroxicam con precaución, ya que pueden tener niveles en plasma anormalmente altos



debido a la depuración metabólica reducida (véase sección 5.2, Propiedades farmacocinéticas, Farmacogenética).

Uso con anticoagulantes orales.

Usar con precaución en pacientes con trastornos de la coagulación. El uso concomitante de AINEs, incluyendo piroxicam, con anticoagulantes orales, aumentan el riesgo de hemorragia GI y no GI y se debe administrar con precaución. Anticoagulantes orales incluyen tipo warfarina / cumarina y nuevos anticoagulantes orales (por ejemplo, apixaban, dabigatran, rivaroxaban). La anticoagulación / INR debe vigilarse en los pacientes que toman anticoagulantes tipo warfarina/cumarina (ver sección 4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción).

Generales.

Pacientes con fenilketonuria: Debido a su contenido de aspartame, el piroxicam FDDF contiene fenilalanina 0,070 mg y 0,140 mg por dosis de 10 mg y de 20 mg respectivamente.

Cuando se usa para el alivio del dolor y la inflamación en los problemas inflamatorios del tracto respiratorio superior, hay que recordar que los AINEs constituyen únicamente tratamiento sintomático. Cuando se dan a pacientes que sufren éste tipo de patología se debe considerar la terapia antibacteriana concomitante adecuada.

No se recomienda el uso de AINEs en pacientes con asma y rinitis (con o sin pólipos nasales) con antecedentes de broncoespasmo asociado al uso de ácido acetilsalicílico u otros AINEs, dado el riesgo de broncoespasmo severo y potencialmente fatal.

El siguiente enunciado se aplica solo cuando se incluye alcohol bencílico en la formulación:

Piroxicam solución para administración intramuscular contiene alcohol bencílico. Se ha asociado este alcohol, un conservante, con eventos adversos graves, como el “síndrome del jadeo” y la muerte en pacientes pediátricos. Aunque las dosis clínicas normales de este medicamento por lo general liberan cantidades de alcohol bencílico básicamente inferiores a las informadas en relación con el “síndrome del jadeo”, se desconoce la cantidad mínima de alcohol bencílico en la que se puede producir la toxicidad. El riesgo de toxicidad por alcohol bencílico obedece a la cantidad administrada y capacidad de los riñones y el hígado de detoxificar el químico. Los infantes prematuros y de bajo peso al nacer son más propensos a presentar toxicidad.

La cantidad de alcohol bencílico en el diluyente por cada mL es 20 mg.

Feldene Inyectable: Contiene alcohol bencílico, por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros

Otras advertencias:

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Este medicamento debe utilizarse por prescripción facultativa. Se recomienda que se debe iniciar el tratamiento con la menor dosis terapéutica y por el menor tiempo requerido.

La administración concomitante con el ácido acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

El ácido acetilsalicílico (ASA) se debe evitar su administración en niños con enfermedades virales agudas.

Nuevas reacciones adversas

Efectos indeseables.

El piroxicam en general es bien tolerado. Los síntomas gastrointestinales son los efectos secundarios que se encuentran con mayor frecuencia pero en la mayoría de los casos no entorpecen el curso del tratamiento.

Las evaluaciones objetivas de la apariencia de la mucosa gástrica y la pérdida de sangre por el intestino demuestran que el piroxicam en dosis de 20 mg/día administrado bien sea en dosis única diaria o en dosis divididas es significativamente menos irritante para el tracto gastrointestinal que el ácido acetilsalicílico.

Trastornos hematológico y del sistema linfático: Anemia, anemia aplásica, eosinofilia, anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico: Anafilaxia, enfermedad del suero.

Trastornos del metabolismo y la nutrición: Anorexia, hiperglicemia, hipoglicemia, retención de líquidos.

Trastornos psiquiátricos: Depresión, anormalidades del sueño, alucinaciones, insomnio, confusión mental, alteraciones del estado de ánimo, nerviosismo.

Trastornos del sistema nervioso: Meningitis aséptica, mareo, cefalea, parestesia, somnolencia, vértigo.

Trastornos oculares: Visión borrosa, irritaciones oculares, edema ocular.

Trastornos del oído y el laberinto: Deterioro de la audición, tinnitus.

Trastornos cardiacos: palpitaciones.

Trastornos vasculares: vasculitis, hipertensión.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: broncoespasmo, disnea, epistaxis.

Trastornos gastrointestinales: molestia abdominal, dolor abdominal, reacciones anorrectales a los supositorios que se presentan como dolor local, ardor, prurito y tenesmo y casos raros de hemorragia rectal, estreñimiento, diarrea, ardor epigástrico, flatulencia, gastritis, hemorragia gastrointestinal (incluidas hematemesis y melena), indigestión, náuseas, pancreatitis, perforación, estomatitis, ulceración, vómito (véase la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso, Efectos gastrointestinales (GI)).

Trastornos hepatobiliares: hepatitis mortal, ictericia.

Trastornos del sistema reproductor y de las mamas: Disminución de la fertilidad femenina.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: alopecia, angioedema, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, púrpura no trombocitopénica (Henoch-Schoenlein), onicolisis, reacciones fotoalérgicas, prurito, erupción cutánea, síndrome de Stevens-Johnson, reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS por sus siglas en inglés), necrólisis epidérmica tóxica (enfermedad de Lyell), urticaria, reacciones vesículo-ampollosas (véase la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso, Reacciones cutáneas).

Trastornos renales y urinarios: síndrome nefrótico, glomerulonefritis, nefritis intersticial, insuficiencia renal.

Trastornos generales y afecciones del lugar de la administración: edema (principalmente del tobillo), reacciones adversas locales (sensaciones de quemadura) o daño tisular (formación de abscesos estériles, necrosis del tejido graso) en el lugar de la inyección, malestar general, dolor transitorio después de la inyección.

Pruebas complementarias: ANA positivos, elevaciones reversibles del BUN y la creatinina, disminuciones de la hemoglobina y el hematocrito no asociadas con hemorragia gastrointestinal evidente, aumento de los niveles séricos de las transaminasas, disminución de peso, aumento de peso.

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

**3.1.9.14 EPAMIN ® SUSPENSION
EPAMIN 100 MG CAPSULAS**

Expediente : 20040082 / 30051

Radicado : 20211187154 / 20211187149

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Fecha : 15/09/2021
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

- Cada 100mL de suspensión contienen 2,5g de fenitoína usp (no micronizada)
- Cada capsula dura contiene 100mg de fenitoína sodica

Forma farmacéutica:

- Suspensión oral
- Capsula dura

Indicaciones:

Anticonvulsivante.

Contraindicaciones

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

La fenitoína está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a la fenitoína, o a los ingredientes inactivos del producto, o a otras hidantoínas.

No se debe administrar en mujeres en embarazo y en período de lactancia, en pacientes con trastornos hepáticos o hematológicos y falla renal.

La co-administración de fenitoína está contraindicada con delavirdina debido al potencial de pérdida de respuesta virológica y la posible resistencia a delavirdina o a la clase de inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos.

Advertencias especiales y precauciones para su uso

Generales

La fenitoína no es efectiva para crisis de ausencia (pequeño mal). Si están presentes ambos, crisis convulsivas tónico-clónicas (gran mal) y de ausencia (pequeño mal), se requiere una farmacoterapia combinada.

La fenitoína no está indicada para convulsiones debidas a hipoglicemia u otras causas metabólicas. Se deben realizar los procedimientos de diagnóstico apropiados, según lo indicado.

La fenitoína no se puede suspender abruptamente, debido a la posibilidad de un aumento de la frecuencia de las convulsiones, incluido un status epiléptico. Cuando a juicio del médico tratante surja la necesidad de reducir la dosis, suspender o sustituir por otra medicación anticonvulsivante alternativa, la implementación debe instaurarse gradualmente. Sin embargo, en el caso de una reacción alérgica o de hipersensibilidad se

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



podría requerir la sustitución rápida por la terapia alternativa. En este caso, la terapia alternativa debería ser un medicamento anticonvulsivante que no pertenezca a la clase química de las hidantoínas.

Se ha evidenciado que un pequeño porcentaje de los individuos tratados con fenitoína, la metabolizan lentamente. Este metabolismo lento podría deberse a una disponibilidad limitada de enzimas y a la ausencia de inducción; aparentemente esto estaría determinado genéticamente (polimorfismo).

La ingestión aguda de alcohol podría incrementar los niveles séricos de fenitoína, mientras que el uso crónico del alcohol podría disminuirlos.

Debido a un aumento de la fracción libre de fenitoína en pacientes con enfermedad renal o hepática, o en aquellos con hipoalbuminemia, la interpretación de las concentraciones plasmáticas totales de fenitoína debe hacerse con precaución. La concentración de fenitoína libre puede elevarse en pacientes con hiperbilirrubinemia. Las concentraciones de fenitoína libre pueden ser más útiles en estas poblaciones de pacientes.

Los pacientes deben conocer los síntomas y signos tóxicos de posibles reacciones hematológicas, dermatológicas de hipersensibilidad o hepáticas. Estos síntomas pueden incluir, entre otros, fiebre, dolor de garganta, erupción, úlceras en la boca, facilidad para que se produzcan hematomas, linfadenopatía y hemorragia petequeal o purpúrica y en el caso de reacciones hepáticas, anorexia, náuseas/vómito o ictericia. Se debe advertir al paciente que, debido a que los signos y síntomas pueden indicar una reacción seria, deben reportar la ocurrencia inmediatamente al médico.

Además, debe advertírsele al paciente que éstos signos y síntomas deben reportarse incluso si se presentan de forma leve o si ocurren después de la utilización prolongada.

Suicidio

Ideación y comportamiento suicida han sido reportados en pacientes tratados con anti-epilépticos en diversas indicaciones. Un meta-análisis de estudios aleatorizados placebo-controlados de medicamentos antiepilepticos también ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de ideación y conducta suicida.

Los pacientes tratados con antiepilepticos para cualquier indicación deben controlarse en relación a la aparición o empeoramiento de la depresión, pensamientos o conductas suicidas o cambios inusuales en el estado de ánimo o la conducta.

El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento en el riesgo para fenitoína.

Efectos cardiacos

Casos de bradicardia y asístole/paro cardiaco han sido reportados, más frecuentemente asociados con la toxicidad de la fenitoína, pero también en las dosis y niveles recomendados de fenitoína.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Síndrome de hipersensibilidad / reacción a los medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos

El síndrome de hipersensibilidad (hss) o reacción a los medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (dress) se detectó en pacientes que tomaban medicamentos anticonvulsivantes, incluso fenitoína. Algunos de estos eventos fueron fatales o amenazaron la vida.

Por lo general, aunque no siempre, el hss/dress se presenta con fiebre, erupción y/o linfadenopatía conjuntamente con el compromiso de otros sistemas como hepatitis, nefritis, anormalidades hematológicas, miocarditis, miositis o neumonitis. Los síntomas iniciales pueden parecerse a una infección viral aguda. Entre otras manifestaciones comunes se incluyen artralgia, ictericia, hepatomegalia, leucocitosis y eosinofilia. El intervalo entre la primera exposición al fármaco y los síntomas generalmente es de 2 a 4 semanas, pero se ha reportado en individuos que reciben anticonvulsivos durante 3 meses o más. Si se presentan los signos o síntomas mencionados, se debe evaluar inmediatamente al paciente. Se debe interrumpir el uso de fenitoína si no es posible establecer una etiología alternativa para los signos y síntomas.

Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar hss/dress se encuentran pacientes de raza negra, pacientes que han experimentado este síndrome previamente (con fenitoína u otros medicamentos anticonvulsivantes), los pacientes con una historia familiar con este síndrome y los pacientes inmunosuprimidos. El síndrome es más severo en pacientes previamente sensibilizados.

Reacciones dermatológicas serias

La fenitoína puede causar eventos adversos serios raros como reacciones adversas cutáneas severas (racs), como la pustulosis exantemática aguda generalizada (peag), dermatitis exfoliativa, síndrome de steven- johnson (ssj) y necrólisis epidérmica tóxica (net) y dress los cuales pueden ser fatales. Aunque pueden ocurrir reacciones adversas serias en la piel sin previo aviso, los pacientes deben estar alerta de la aparición de erupción y otros síntomas de síndrome de hipersensibilidad / reacción a los medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos y debe consultar a su médico de manera inmediata cuando observe cualquier signo o síntoma indicativo. El médico debe solicitarle al paciente que descontinúe el tratamiento si aparece rash. Si el rash es del tipo más leve (tipo sarampión o escarlatiniforme) se puede reanudar la terapia después que el rash haya desaparecido completamente. Si se vuelve a presentar rash después de la restitución de la terapia, está contraindicado el uso adicional de fenitoína. El riesgo de reacciones cutáneas serias y de otras reacciones de hipersensibilidad a la fenitoína puede ser mayor en los pacientes de raza negra.

Estudios en pacientes de ascendencia china han demostrado una fuerte asociación entre el riesgo de desarrollar ssj/net y la presencia de antígenos leucocitarios humanos hla-b*1502, una variante alélica heredada del gen hla b, en pacientes que usan otra carbamazepina. La limitada evidencia sugiere el hla-b1502 puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de ssj/net en pacientes de ascendencia china asociado con ssj/net

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



incluyendo fenitoína. Se debe evitar el uso de fármacos asociados con ssj/net, incluyendo la fenitoína, en pacientes hla-b*1502 positivos cuando se encuentran otras terapias alternativas disponibles.

Reportes de la literatura sugieren que la combinación de fenitoína, irradiación craneal y disminución gradual de corticosteroides, podría asociarse con el desarrollo de eritema multiforme, y/o síndrome de sjs y/o ten.

Angioedema

Se ha reportado angioedema en pacientes tratados con fenitoína. Se debe discontinuar inmediatamente la fenitoína si ocurren síntomas de angioedema como inflamación facial, perioral o de las vías respiratorias

Lesión hepática.

El hígado es el principal sitio de biotransformación de la fenitoína.

Se han reportado casos de hepatitis tóxica y daño hepático, los cuales raramente serían fatales.

Con la fenitoína se han reportado casos de hepatotoxicidad aguda, incluyendo casos infrecuentes de insuficiencia hepática aguda. Estos incidentes ocurren generalmente dentro de los 2 primeros meses del tratamiento y pueden estar relacionados con hss/dress.

Los pacientes con deterioro de la función hepática, los pacientes de edad avanzada o aquellos gravemente enfermos, podrían presentar tempranamente síntomas de toxicidad.

El curso clínico de la hepatotoxicidad aguda de la fenitoína, varía desde una recuperación inmediata, hasta desenlaces fatales. En los pacientes con hepatotoxicidad aguda, la fenitoína debe ser discontinuada inmediatamente y nunca se debe administrar de nuevo.

Efecto sobre el sistema nervioso central

Si los niveles séricos de fenitoína permanecen en forma sostenida por encima del rango óptimo, se podrían producir estados de confusión mental, referidos como "delirio," "psicosis," o "encefalopatía," o, rara vez, como disfunción cerebelosa irreversible y/o atrofia cerebelosa. De acuerdo con esto, se recomienda que al aparecer el primer signo de toxicidad aguda, se determinen los niveles séricos del fármaco. Si los niveles séricos son excesivos, se indica la disminución de la dosis de fenitoína; si los síntomas persisten, se recomienda la terminación del tratamiento con fenitoína.

Efecto musculoesquelético

Se cree que la fenitoína y otros anticonvulsivantes, que han demostrado inducir la enzima cyp450, afectan el metabolismo mineral óseo de manera indirecta mediante el aumento del metabolismo de la vitamina d3. La utilización del tratamiento crónico con fenitoína en pacientes epilépticos se ha asociado con un incremento del riesgo de trastornos de la

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



densidad mineral ósea, que puede conducir al desarrollo de osteopenia, osteoporosis, osteomalacia, fracturas óseas, hipocalcemia e hipofosfatemia. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente.

Mujeres en edad fértil

La fenitoína puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La exposición prenatal a la fenitoína puede aumentar los riesgos de malformaciones congénitas y otros resultados adversos de desarrollo.

Periodo postparto

Pueden presentarse trastornos hemorrágicos potencialmente mortales relacionados con la disminución de los niveles de factores de coagulación dependientes de la vitamina k en neonatos expuestos a fenitoína in útero. Esta condición inducida por medicamentos puede prevenirse con la administración de vitamina k a la madre antes del nacimiento del neonato y al neonato posterior al nacimiento.

Información para el paciente que usa formulación oral de fenitoína

Los pacientes que estén tomando fenitoína, deben ser advertidos de la importancia de adherirse estrictamente al régimen de dosificación prescrito y de informar a su médico sobre cualquier condición clínica que les impida tomarse oralmente el medicamento en la forma prescrita - por ejemplo, una cirugía, ETC.

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 en interacciones
- Inserto Versión basados en CDS versión 19.0 de 15 de Julio de 2021
- Información para prescribir basados en CDS versión 19.0 de 15 de Julio de 2021

Nueva dosificación

Posología y Método de Administración

Generalidades

Deberán monitorearse las concentraciones séricas cuando se haga el cambio de la forma farmacéutica de liberación inmediata a liberación prolongada de fenitoína sódica, y desde sales de sodio a formas ácido libre.

Las cápsulas de fenitoína y la solución para inyección están formuladas con la sal sódica de fenitoína. La forma de ácido libre de la fenitoína es usada en las suspensiones (30 mg/5

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



mL [pediátrica] y 125 mg/5 mL). Como existe aproximadamente un 8% de aumento en el contenido del fármaco bajo la forma de ácido libre, con relación a la sal sódica, se podrían requerir ajustes de la dosis y monitoreo del nivel sérico, si se cambia a un paciente desde un producto formulado con el ácido libre a uno formulado con la sal sódica y viceversa.

Con todas las formulaciones orales, para proveer el beneficio máximo, se debe individualizar la dosificación. En algunos casos podrían necesitarse determinación de niveles séricos del medicamento, para realizar ajustes de dosificación adecuados. La concentración sérica clínicamente eficaz usualmente es 10-20 µg/mL, el control óptimo, sin síntomas de toxicidad, se logra frecuentemente con estos niveles séricos, aunque algunos casos de epilepsia tónico-clónica (gran mal) leves, se podrían controlar con niveles séricos inferiores de fenitoína. Para alcanzar niveles séricos en estado estacionario con la dosis recomendada, se requiere un período de 7 a 10 días y por este motivo las modificaciones de la dosis (aumento o disminución), no se deben efectuar en intervalos menores de 7 a 10 días.

La suspensión oral de fenitoína no es para uso parenteral.

Dosificación en Adultos

Dosificación diaria dividida

En el caso de las cápsulas orales, los pacientes que no han recibido tratamiento previo pueden comenzar con dosis de 300 mg al día, divididos en tres dosis iguales, ajustando posteriormente la dosis según los requerimientos individuales. Para la mayoría de los adultos, la dosis satisfactoria de mantenimiento estará en el rango de 300 mg a 400 mg diarios, divididos en tres o cuatro dosis iguales, respectivamente. De ser necesario, la dosis diaria se puede aumentar hasta 600 mg.

Método de administración: Exclusivamente vía oral

Para la suspensión oral, los pacientes que no han recibido tratamiento previo con fenitoína, deben iniciar con dosis de 125 mg (5 mL) de la suspensión de 125mg/5mL, tres veces al día, ajustando posteriormente la dosis según los requerimientos individuales. De ser necesario, la dosis diaria se puede aumentar hasta 625 mg (25 mL).

Dosis oral de carga en pacientes adultos en ausencia de emergencia

En adultos que requieran alcanzar rápidamente niveles séricos en el estado estacionario, o en quienes la administración del medicamento por vía intravenosa no es deseable, se puede usar una dosis de carga de fenitoína para el inicio de la terapia no urgente. Este régimen de dosificación se debe reservar para pacientes que se encuentren en una institución clínica, donde exista monitoreo de los niveles séricos de fenitoína. Los pacientes con antecedentes de enfermedad hepática o renal, no deberían recibir el régimen de dosis de carga oral.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La dosis de carga oral recomendada es 1 g de fenitoína dividido en tres dosis (400 mg, 300 mg y 300 mg), administradas con intervalos de 2 horas. La dosis de mantenimiento normal se instaure 24 horas después de la dosis de carga, con determinaciones frecuentes de los niveles séricos.

Dosificación pediátrica

Para las cápsulas, la dosis inicial es 5 mg/kg/día, divididos en dos o tres dosis iguales, con individualización subsiguiente de la dosis hasta un máximo de 300 mg diarios. Usualmente se recomienda una dosis de mantenimiento de 4 mg/kg a 8 mg/Kg. Los niños mayores de 6 años y los adolescentes, podrían requerir la dosis mínima de los adultos (300 mg/día). Si la dosis diaria no puede dividirse en partes iguales, la dosis más alta se debe administrar por la noche, antes de acostarse.

Para la suspensión oral, inicialmente 5 mg/kg/día en dos o tres dosis divididas en partes iguales con dosis posteriores individualizadas hasta un máximo de 300 mg diarios. Una dosis diaria de mantenimiento recomendada suele ser de 4 mg / kg a 8 mg / kg. Los niños mayores de 6 años y adolescentes pueden requerir la dosis mínima para adultos (300 mg / día).

Recién nacidos: La absorción de fenitoína tras la administración oral en recién nacidos es impredecible, el metabolismo de la fenitoína puede estar disminuido. Por lo tanto, es especialmente importante monitorizar los niveles séricos de fenitoína en los recién nacidos.

Posología en Poblaciones Especiales

Pacientes con enfermedad renal o hepática: ver sección 4.4 Advertencias especiales y precauciones para su uso.

Pacientes de edad avanzada (más de 65 años): Igual que en el caso de los adultos, la dosis de fenitoína debe ajustarse según los requerimientos individuales de los pacientes, utilizando las mismas directrices. En pacientes de edad avanzada la depuración de fenitoína disminuye levemente y podrían requerirse dosis más bajas o menores frecuentes (ver Sección 5.2 Propiedades Farmacocinéticas – Poblaciones especiales – Edad). Dado que los pacientes de edad avanzada suelen tener múltiples tratamientos con otros medicamentos, debe tenerse en cuenta la posibilidad de aparición de interacciones medicamentosas.

Contraindicaciones

La fenitoína está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a la fenitoína, o a los ingredientes inactivos del producto, o a otras hidantoínas.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



No se debe administrar en mujeres embarazadas y en período de lactancia, en pacientes con trastornos hepáticos o hematológicos y falla renal.

La coadministración de fenitoína está contraindicada con delavirdina debido al potencial de pérdida de respuesta virológica y la posible resistencia a delavirdina o a la clase de inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos.

Advertencias Especiales y Precauciones para su Uso

Generales

La fenitoína no es efectiva para crisis de ausencia (pequeño mal). Si están presentes ambos, crisis convulsivas tónico-clónicas (gran mal) y de ausencia (pequeño mal), se requiere una farmacoterapia combinada.

La fenitoína no está indicada para convulsiones debidas a hipoglicemia u otras causas metabólicas. Se deben realizar los procedimientos de diagnóstico apropiados, según lo indicado.

La fenitoína no se puede suspender abruptamente, debido a la posibilidad de un aumento de la frecuencia de las convulsiones, incluido un status epiléptico. Cuando a juicio del médico tratante surja la necesidad de reducir la dosis, suspender o sustituir por otra medicación anticonvulsivante alternativa, la implementación debe instaurarse gradualmente. Sin embargo, en el caso de una reacción alérgica o de hipersensibilidad se podría requerir la sustitución rápida por la terapia alternativa. En este caso, la terapia alternativa debería ser un medicamento anticonvulsivante que no pertenezca a la clase química de las hidantoínas.

Se ha evidenciado que un pequeño porcentaje de los individuos tratados con fenitoína, la metabolizan lentamente. Este metabolismo lento podría deberse a una disponibilidad limitada de enzimas y a la ausencia de inducción; aparentemente esto estaría determinado genéticamente (polimorfismo).

La ingestión aguda de alcohol podría incrementar los niveles séricos de fenitoína, mientras que el uso crónico del alcohol podría disminuirlos.

Debido a un aumento de la fracción libre de fenitoína en pacientes con enfermedad renal o hepática, o en aquellos con hipoalbuminemia, la interpretación de las concentraciones plasmáticas totales de fenitoína debe hacerse con precaución. La concentración de fenitoína libre puede elevarse en pacientes con hiperbilirrubinemia. Las concentraciones de fenitoína libre pueden ser más útiles en estas poblaciones de pacientes.

Los pacientes deben conocer los síntomas y signos tóxicos de posibles reacciones hematológicas, dermatológicas de hipersensibilidad o hepáticas. Estos síntomas pueden incluir, entre otros, fiebre, dolor de garganta, erupción, úlceras en la boca, facilidad para

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



que se produzcan hematomas, linfadenopatía y hemorragia petequiral o purpúrica y en el caso de reacciones hepáticas, anorexia, náuseas/vómito o ictericia. Se debe advertir al paciente que, debido a que los signos y síntomas pueden indicar una reacción seria, deben reportar la ocurrencia inmediatamente al médico.

Además, debe advertírsele al paciente que éstos signos y síntomas deben reportarse incluso si se presentan de forma leve o si ocurren después de la utilización prolongada.

Suicidio

Ideación y comportamiento suicida han sido reportados en pacientes tratados con antiepilépticos en diversas indicaciones. Un metaanálisis de estudios aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos también ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de ideación y conducta suicida.

Los pacientes tratados con antiepilépticos para cualquier indicación deben controlarse en relación a la aparición o empeoramiento de la depresión, pensamientos o conductas suicidas o cambios inusuales en el estado de ánimo o la conducta.

El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento en el riesgo para fenitoína.

Efectos cardiacos

Casos de bradicardia y asístole/paro cardiaco han sido reportados, más frecuentemente asociados con la toxicidad de la fenitoína (ver sección 4.9 Sobredosificación), pero también en las dosis y niveles recomendados de fenitoína.

Síndrome de hipersensibilidad / Reacción a los medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos

El síndrome de hipersensibilidad (HSS) o reacción a los medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) se detectó en pacientes que tomaban medicamentos anticonvulsivantes, incluso fenitoína. Algunos de estos eventos fueron fatales o amenazaron la vida.

Por lo general, aunque no siempre, el HSS/DRESS se presenta con fiebre, erupción y/o linfadenopatía conjuntamente con el compromiso de otros sistemas como hepatitis, nefritis, anormalidades hematológicas, miocarditis, miositis o neumonitis. Los síntomas iniciales pueden parecerse a una infección viral aguda. Entre otras manifestaciones comunes se incluyen artralgia, ictericia, hepatomegalia, leucocitosis y eosinofilia. El intervalo entre la primera exposición al fármaco y los síntomas generalmente es de 2 a 4 semanas, pero se ha reportado en individuos que reciben anticonvulsivos durante 3 meses o más. Si se presentan los signos y síntomas mencionados, se debe evaluar inmediatamente al

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



paciente. Se debe interrumpir el uso de fenitoína si no es posible establecer una etiología alternativa para los signos y síntomas.

Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar HSS/DRESS se encuentran pacientes de raza negra, pacientes que han experimentado este síndrome previamente (con fenitoína u otros medicamentos anticonvulsivantes), los pacientes con una historia familiar con este síndrome y los pacientes inmunosuprimidos. El síndrome es más severo en pacientes previamente sensibilizados.

Reacciones dermatológicas serias

La fenitoína puede causar eventos adversos serios raros como reacciones adversas cutáneas severas (RACS), como la pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG) (ver sección 4.8 Efectos Indeseables), dermatitis exfoliativa, Síndrome de Stevens- Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y DRESS los cuales pueden ser fatales. Aunque pueden ocurrir reacciones adversas serias en la piel sin previo aviso, los pacientes deben estar alerta de la aparición de erupción y otros síntomas de Síndrome de hipersensibilidad / Reacción a los medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (ver Sección 4.4 Advertencias Especiales y Precauciones para su Uso – HSS/DRESS) y debe consultar a su médico de manera inmediata cuando observe cualquier signo o síntoma indicativo. El médico debe solicitarle al paciente que descontinúe el tratamiento si aparece erupción. Si el rash es del tipo más leve (tipo sarampión o escarlatiniforme) se puede reanudar la terapia después que el rash haya desaparecido completamente. Si se vuelve a presentar rash después de la restitución de la terapia, está contraindicado el uso adicional de fenitoína. El riesgo de reacciones cutáneas serias y de otras reacciones de hipersensibilidad a la fenitoína puede ser mayor en los pacientes de raza negra.

Estudios en pacientes de ascendencia china han demostrado una fuerte asociación entre el riesgo de desarrollar SSJ/NET y la presencia de antígenos leucocitarios humanos HLA-B*1502, una variante alélica heredada del gen HLA B, en pacientes que usan otra carbamazepina. La limitada evidencia sugiere el HLA-B1502 puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de SSJ/NET en pacientes de ascendencia Asiática asociado con SSJ/NET incluyendo fenitoína.

Se debe evitar el uso de fármacos asociados con SSJ/NET, incluyendo la fenitoína, en pacientes HLA-B*1502 positivos cuando se encuentran otras terapias alternativas disponibles.

Reportes de la literatura sugieren que la combinación de fenitoína, irradiación craneal y disminución gradual de corticosteroides, podría asociarse con el desarrollo de eritema multiforme, y/o síndrome de SSJ y/o NET.

Angioedema

Se ha reportado angioedema en pacientes tratados con fenitoína. Se debe descontinuar inmediatamente la fenitoína si ocurren síntomas de angioedema como

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



inflamación facial, perioral o de las vías respiratorias (ver Sección 4.8 Efectos indeseables – Sistema Inmunológico)

Lesión Hepática.

El hígado es el principal sitio de biotransformación de la fenitoína.

Se han reportado casos de hepatitis tóxica y daño hepático los cuales raramente serían fatales.

Con la fenitoína se han reportado casos de hepatotoxicidad aguda, incluyendo casos infrecuentes de insuficiencia hepática aguda. Estos incidentes ocurren generalmente dentro de los 2 primeros meses del tratamiento y pueden estar relacionados con HSS/DRESS (ver Sección 4.4 Advertencias Especiales y Precauciones para su Uso – HSS/DRESS).

Los pacientes con deterioro de la función hepática, los pacientes de edad avanzada o aquellos gravemente enfermos, podrían presentar tempranamente síntomas de toxicidad.

El curso clínico de la hepatotoxicidad aguda de la fenitoína, varía desde una recuperación inmediata, hasta desenlaces fatales. En los pacientes con hepatotoxicidad aguda, la fenitoína debe ser descontinuada inmediatamente y nunca se debe administrar de nuevo.

El riesgo de hepatotoxicidad y de otras reacciones de hipersensibilidad a la fenitoína puede ser mayor en los pacientes de raza negra.

Sistema Hematopoyético

Las complicaciones hematopoyéticas, en algunos casos fatales, se produjeron ocasionalmente con relación a la administración de fenitoína. Se incluyeron trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia con o sin supresión de médula ósea.

Se han producido varios reportes que sugieren una relación entre la fenitoína y el desarrollo de linfadenopatía (local o generalizada), incluyendo la hiperplasia benigna de los ganglios linfáticos, pseudolinfoma, linfoma y enfermedad de Hodgkin. Aunque no se ha establecido una relación causa-efecto, la manifestación de una linfadenopatía indicaría la necesidad de diferenciar ésta condición de otros tipos de patologías de los ganglios linfáticos. La implicación de un ganglio linfático podría producirse con o sin síntomas y signos semejantes a los de HSS/DRESS (ver Sección 4.4 Advertencias Especiales y Precauciones para su Uso – Síndrome de hipersensibilidad / Reacción a los medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos). En todos los casos de linfadenopatías se indica observación de seguimiento durante un período de tiempo prolongado, realizando los esfuerzos necesarios para lograr el control de las crisis usando medicamentos anticonvulsivantes alternativos.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Si ocurriesen macrocitosis y anemia megaloblástica, estas condiciones responden usualmente a un tratamiento con ácido fólico. Si se incorpora el ácido fólico al tratamiento con fenitoína, podría ocurrir una disminución del control de las crisis.

Efecto sobre el Sistema Nervioso Central

Si los niveles séricos de fenitoína permanecen en forma sostenida por encima del rango óptimo, se podrían producir estados de confusión mental, referidos como "delirio," "psicosis" o "encefalopatía," o, rara vez, como disfunción cerebelosa irreversible y/o atrofia cerebelosa. De acuerdo con esto, se recomienda que al aparecer el primer signo de toxicidad aguda, se determinen los niveles séricos del fármaco. Si los niveles séricos son excesivos, se indica la disminución de la dosis de fenitoína; si los síntomas persisten, se recomienda la terminación del tratamiento con fenitoína.

Efecto Metabólico

En virtud de reportes aislados que han asociado a la fenitoína con exacerbación de la porfiria, se debe tener precaución cuando se use el medicamento en pacientes que padezcan esta enfermedad.

Se ha reportado hiperglicemia, resultante de los efectos inhibitorios del fármaco sobre la liberación de la insulina. En los pacientes diabéticos, la fenitoína también podría aumentar los niveles séricos de glucosa.

Efecto Musculoesquelético

Se cree que la fenitoína y otros anticonvulsivantes, que han demostrado inducir la enzima CYP450, afectan el metabolismo mineral óseo de manera indirecta mediante el aumento del metabolismo de la vitamina D3. La utilización del tratamiento crónico con fenitoína en pacientes epilépticos se ha asociado con un incremento del riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea, que puede conducir al desarrollo de osteopenia, osteoporosis, osteomalacia, fracturas óseas, hipocalcemia e hipofosfatemia. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente.

Mujeres en edad fértil

La fenitoína puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La exposición prenatal a la fenitoína puede aumentar los riesgos de malformaciones congénitas y otros resultados adversos de desarrollo.

Periodo Postparto

Pueden presentarse trastornos hemorrágicos potencialmente mortales relacionados con la disminución de los niveles de factores de coagulación dependientes de la vitamina K en neonatos expuestos a fenitoína in útero. Esta condición inducida por medicamentos puede prevenirse con la administración de vitamina K a la madre antes del nacimiento del neonato y al neonato posterior al nacimiento.

Información para el Paciente que usa Formulación Oral de Fenitoína

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Los pacientes que estén tomando fenitoína, deben ser advertidos de la importancia de adherirse estrictamente al régimen de dosificación prescrito y de informar a su médico sobre cualquier condición clínica que les impida tomarse oralmente el medicamento en la forma prescrita, por ejemplo, una cirugía, etc.

Se les debe informar a los pacientes la necesidad de emplear un dispositivo de medida exacto cuando se usa la suspensión oral.

A los pacientes también se les debe advertir que no deben usar otros medicamentos, ni bebidas alcohólicas, sin recibir primero asesoría médica.

Los pacientes deben recibir instrucciones de llamar a su médico, en caso de desarrollar erupción cutánea.

Se debe enfatizar la importancia de mantener una buena higiene dental, con el fin de minimizar el desarrollo de hiperplasia gingival y sus complicaciones.

Nuevas precauciones o advertencias

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

La fenitoína no ha tenido efecto directo en la fertilidad en estudios en animales.

Uso en el Embarazo

La fenitoína atraviesa la placenta en humanos.

Varios reportes sugieren una asociación entre el uso de fármacos anticonvulsivos por mujeres con epilepsia y una frecuencia más alta de defectos congénitos en los hijos nacidos de estas mujeres. Un número menor de reportes sistemáticos o anecdóticos sugieren una posible relación semejante con el uso de todos los fármacos anticonvulsivos conocidos.

Los reportes que sugieren una frecuencia más alta de defectos congénitos entre los hijos de mujeres epilépticas tratadas con fármacos, no se pueden considerar adecuados para probar una relación definitiva de causa y efecto. Existen problemas metodológicos intrínsecos, para la obtención de datos adecuados de la teratogenicidad de este fármaco en humanos. Los factores genéticos, o la afección epiléptica misma, podrían ser causas más importantes, que la misma farmacoterapia, de los defectos congénitos. La gran mayoría de las madres tratadas con medicación anticonvulsiva, dan a luz recién nacidos normales. Es importante señalar, que los fármacos anticonvulsivos no deben ser descontinuados en aquellas pacientes que los toman para prevenir crisis mayores, debido a la fuerte posibilidad de precipitar estatus epiléptico acompañado por hipoxia y posible

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



amenaza para la vida. En los casos individuales, donde la severidad y la frecuencia del trastorno convulsivo sean tales que la supresión de la medicación no plantee una amenaza seria para las pacientes, se podría considerar la discontinuación del fármaco antes y durante el embarazo, aunque no se puede establecer con alguna confianza que aún las convulsiones leves no representen algún riesgo para el embrión o el feto en desarrollo. El médico prescriptor deberá tomar en cuenta estas consideraciones, para el tratamiento o asesoramiento de mujeres epilépticas con potencial reproductivo.

Además de los reportes de una frecuencia más alta de malformaciones congénitas como labio/paladar hendido y malformaciones cardíacas en los hijos de mujeres que reciben fenitoína y otros fármacos anticonvulsivos, se han producido reportes de un síndrome hidantoínico fetal. Este consiste en rasgos faciales dismórficos, hipoplasia de uñas y dedos, deficiencia en el crecimiento fetal (incluyendo microcefalia) y deficiencia mental en los niños nacidos de madres que han recibido fenitoína.

Se han producido algunos reportes aislados de malignidades, incluso de neuroblastoma, en niños cuyas madres recibieron fenitoína durante el embarazo.

La fenitoína sólo debe utilizarse en mujeres en edad fértil y mujeres embarazadas si el beneficio potencial supera el riesgo. Cuando sea apropiado aconseje a las mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil acerca de tratamientos alternativos.

Una elevada proporción de las pacientes presentan aumento de la frecuencia de las crisis convulsivas durante el embarazo, a causa de la alteración de la absorción o el metabolismo de la fenitoína. La medición periódica de las concentraciones séricas de fenitoína es especialmente útil en el tratamiento de una paciente epiléptica embarazada, como guía para el ajuste apropiado de la dosis. Sin embargo, probablemente estará indicada la restauración de la dosis original después del parto.

Se han reportado defectos neonatales de la coagulación dentro de las primeras 24 horas, en bebés nacidos de madres epilépticas recibiendo fenobarbital y/o fenitoína. Se ha demostrado que la vitamina K previene o corrige este defecto y se recomienda administrársela a la madre antes del parto y al neonato después del nacimiento.

Las mujeres en edad fértil que no están planeando un embarazo, deben ser informadas sobre el uso de métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento. La fenitoína puede resultar en un fracaso del efecto terapéutico de los anticonceptivos hormonales (ver sección 4.5 Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción). La fenitoína es teratogénica en ratas, ratones y conejos

Uso en Madres en Período de Lactancia

No se recomienda la lactancia materna del infante para las mujeres que estén tomando este fármaco, ya que aparentemente la fenitoína se secreta en bajas concentraciones en la leche

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



humana. La concentración de la fenitoína en la leche materna es aproximadamente una tercera parte de la concentración plasmática materna correspondiente.

Efectos sobre la Habilidad para Manejar y Uso de Máquinas

Los pacientes deben ser advertidos de no manejar vehículos automotores u operar maquinaria potencialmente peligrosa hasta que estén seguros de que esta medicación no afectará su capacidad para desempeñarse en esas actividades.

Efectos Indeseables

Se han reportado las siguientes reacciones adversas relacionadas con fenitoína (frecuencia desconocida) no es posible estimarse con los datos disponibles):

El Organismo como un Todo: Reacción anafilactoide y anafilaxis.

Sistema Nervioso Central: Las reacciones adversas en este sistema son comunes y generalmente están relacionadas con la dosis. Entre las reacciones se incluyen nistagmo, ataxia, trastornos del habla (disartria), coordinación disminuida y confusión mental. Se ha reportado atrofia cerebelosa, y aparece más probablemente en casos de niveles elevados de fenitoína y/o durante el uso de fenitoína a largo plazo. (Véase la Sección 4.4 Advertencias especiales y precauciones para su uso – Efectos sobre el Sistema Nervioso Central). También se han observado mareo, vértigo, insomnio, nerviosismo pasajero, contracciones motoras, cefalea, parestesia y somnolencia.

Rara vez se han producido reportes de disquinesias inducidas por fenitoína, incluyendo corea, distonía, temblor y asterixis, similares a las inducidas por las fenotiazinas y otros medicamentos neurolépticos.

En pacientes que están recibiendo tratamiento prolongado con fenitoína se ha observado que pueden presentar polineuropatía periférica predominantemente sensorial.

Sistema del Tejido Conectivo: Tosquedad de los rasgos faciales, agrandamiento de los labios, hiperplasia gingival, hipertrichosis y enfermedad de Peyronie.

Sistema Gastrointestinal: Falla hepática aguda, hepatitis tóxica, daño hepático, vómito, náusea y constipación. (Ver la Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso – Lesión hepática).

Sistema Hematopoyético: Se han reportado complicaciones hematopoyéticas, algunas veces fatales, en asociación con la administración de la fenitoína. Estas han incluido trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia, con o sin supresión de la médula ósea. También ha ocurrido macrocitosis y anemia megaloblástica. Se han reportado linfadenopatías, incluyendo hiperplasia benigna de ganglio linfático, pseudolinfoma, linfoma y enfermedad de Hodgkin. (Véase la Sección 4.4 Advertencias y

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



precauciones especiales de uso– Sistema Hematopoyético). También se ha informado de aplasia pura de glóbulos rojos.

Sistema Inmunológico: HSS/DRESS (ver Sección 4.4 Advertencias especiales y precauciones para su uso – Síndrome de hipersensibilidad/ Reacción a los medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos), lupus eritematoso sistémico, periarteritis nodosa y anomalías en las inmunoglobulinas. Se ha reportado angioedema en pacientes tratados con fenitoína (ver sección 4.4 Advertencias especiales y precauciones para su uso – Angioedema)

Investigaciones: Prueba de la función tiroidea anormal

Sistema Dermatológico: Las manifestaciones dermatológicas, acompañadas algunas veces por fiebre, han incluido erupciones escarlatiniformes o morbiliformes. Lo más común, es una erupción morbiliforme (tipo sarampión); los otros tipos de dermatitis se han visto más raramente. Otras formas más serias, que podrían ser fatales, incluye dermatitis bullosas, exfoliativas o purpúricas, lupus eritematoso, PEAG, síndrome de SJS y TEN. (Véase la Sección 4.4– Advertencias y precauciones especiales de uso – Reacciones Dermatológicas serias). Se ha reportado urticaria.

Sentidos Especiales: Alteración del gusto.

Sistema musculoesquelético: Se han asociado fracturas y osteomalacia con el uso a largo plazo (> 10 años) de fenitoína en pacientes con epilepsia crónica. También se ha reportado osteoporosis y otros desórdenes del metabolismo óseo tales como hipocalcemia, hipofosfatemia y disminución de los niveles de metabolitos de vitamina D.

Sobredosificación

Se desconoce la dosis letal en pacientes pediátricos. En adultos, la dosis letal se ha estimado en 2 g a 5 g. Los síntomas iniciales son nistagmo, ataxia y disartria. Otros signos son temblor, hiperreflexia, somnolencia, letargo, trastornos del habla, visión borrosa, náusea y vómito. El paciente se puede tornar comatoso e hipotenso. Se han reportado casos de bradicardia y asístole/paro cardíaco (ver sección 4.4 Advertencias Especiales y Precauciones para su Uso – Efectos Cardíacos). La muerte se debería a depresión respiratoria y circulatoria.

Existen diferencias marcadas entre los individuos, con respecto a los niveles séricos de fenitoína existentes cuando ocurre la toxicidad. El nistagmo de la mirada lateral aparece usualmente a 20 mcg/mL y la ataxia a 30 mcg/mL. La disartria y el letargo, aparecen cuando la concentración sérica es >40 mcg/mL, pero se ha reportado una concentración tan alta como 50 mcg/mL, sin toxicidad evidente. Ha ocurrido la ingesta de cantidades tan altas como 25 veces la dosis terapéutica, resultantes en una concentración sérica > 100 mcg/mL, con recuperación completa posterior. Se han reportado atrofia y disfunción cerebelosa irreversible.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Tratamiento

El tratamiento es inespecífico, ya que no existe un antídoto conocido.

Se debe vigilar cuidadosamente el funcionamiento adecuado de los sistemas respiratorio y circulatorio, implementando las medidas de soporte que sean necesarias. Se podría considerar una hemodiálisis, ya que la fenitoína no se une completamente a las proteínas plasmáticas. Se ha utilizado la trasfusión de intercambio completo, en el tratamiento de intoxicación severa en pacientes pediátricos.

En los casos de sobredosificación aguda, se debe tener en cuenta la posibilidad de la presencia de otros depresores del SNC, incluido el alcohol.

Nuevas interacciones

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción Interacciones con fármacos

La fenitoína está extensamente unida a las proteínas plasmáticas y es propensa al desplazamiento competitivo. La fenitoína es metabolizada por enzimas hepáticas de citocromo (CYP) P450 CYP2C9 y CYP2C19 y es particularmente susceptible a las interacciones con fármacos inhibitorios porque está sujeta al metabolismo saturable. La inhibición del metabolismo puede producir aumentos importantes en las concentraciones de fenitoína circulante e intensificar el riesgo de toxicidad por el fármaco.

La fenitoína es un inductor potente de enzimas hepáticas metabolizadoras de fármacos y puede reducir los niveles de fármacos metabolizados por estas enzimas.

Existen varios fármacos que podrían aumentar o disminuir los niveles séricos de la fenitoína o que pueden ser afectados por la fenitoína. Las determinaciones de niveles séricos de la fenitoína son especialmente útiles cuando existe la sospecha de posibles interacciones con fármacos.

A continuación se presenta una lista de las interacciones de fármacos más comunes.

Medicamentos que podrían aumentar los niveles séricos de la fenitoína

En la Tabla 1 se resumen las clases de medicamentos que potencialmente podrían aumentar los niveles séricos de la fenitoína.

Tabla 1 Medicamentos que potencialmente podrían aumentar los niveles séricos de la fenitoína:



Clases de medicamentos	Fármacos en cada Clase (tales como) ^a
Alcohol (ingestión aguda)	
Analgésicos /	Azapropazona
Agentes antiinflamatorios	Fenilbutazona Salicilatos
Anestésicos	Halotano
Agentes antibacterianos	Cloranfenicol Eritromicina Isoniazida Sulfadiazina Sulfametizol Sulfametoxazol trimetoprima Sulfafenazol Sulfisoxazol Sulfonamidas
Anticonvulsivos	Felbamato Oxcarbazepina Valproato sódico Succinimidas Topiramato
Agentes antimicóticos	Anfotericina B Fluconazol Itraconazol Ketoconazol Miconazol Voriconazol
Antineoplásicos	Capecitabina Fluorouracil
Benzodiazepinas / Agentes psicotrópicos	Clordiazepóxido Diazepam Disulfiram Metilfenidato Trazodona Viloxazina
Bloqueadores de los canales de calcio /Agentes cardiovasculares	Amiodarona Dicumarol Diltiazem Nifedipino Ticlopidina
Antagonistas-H ₂	Cimetidina
Inhibidores de reductasa de HMG-CoA	Fluvastatina
Hormonas	Estrógenos
Fármacos inmunosupresores	Tacrolimus
Agentes hipoglicemiantes orales	Tolbutamida
Inhibidores de la bomba de protones	Omeprazol
Inhibidores de la recaptación de serotonina	Fluoxetina Fluvoxamina Sertralina

^a Esta lista no pretende ser inclusiva o completa. Se deben revisar los insertos individuales de los medicamentos.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Medicamentos que podrían disminuir los niveles plasmáticos de la fenitoína

La Tabla 2 resume las clases de medicamentos que potencialmente disminuirían los niveles plasmáticos de la fenitoína:

Tabla 2 Medicamentos que pueden disminuir los niveles plasmáticos de fenitoína

Clases de medicamentos	Fármacos en cada Clase (tales como) ^a
Alcohol (ingestión crónica)	
Agentes antibacterianos	Ciprofloxacina Rifampicina
Anticonvulsivos	Vigabatrina
Agente antineoplásico	Bleomicina Carboplatino Cisplatino Doxorrubicina Metotrexato
Agentes antiulcerosos gástricos	Sucralfato
Antirretrovirales	Fosamprenavir Nelfinavir Ritonavir
Broncodilatadores	Teofilina
Agentes cardiovasculares	Reserpina
Ácido fólico	Ácido fólico
Agentes hiperglicemiantes	Diazóxido
Hierba de San Juan	Hierba de San Juan

a. Esta lista no pretende ser inclusiva o completa. Se deben revisar los insertos individuales de los medicamentos.

El clorhidrato de molindona contiene iones calcio, que podrían interferir con la absorción de la fenitoína. Los horarios de la ingestión de la fenitoína y de las preparaciones que contengan calcio, incluyendo las preparaciones antiácidas que contengan calcio, deben distanciarse para prevenir problemas en la absorción.

Medicamentos que podrían aumentar o disminuir los niveles séricos de la fenitoína

La Tabla 3 resume las clases de medicamentos que podrían aumentar o disminuir los niveles séricos de fenitoína:

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Tabla 3 Medicamentos que pueden aumentar o disminuir los niveles séricos de fenitoína

Clases de medicamentos	Fármacos en cada Clase (tales como) ^a
Agentes antibacterianos	Ciprofloxacina
Anticonvulsivos	Carbamazepina Fenobarbital Valproato sódico ^b Ácido valproico ^b
Agentes antineoplásicos	
Agentes psicotrópicos	Clordiazepóxido Diazepam Fenotiazinas

^a Esta lista no pretende ser inclusiva o completa. Se deben revisar los insertos individuales de los medicamentos.

^b El valproato sódico y el ácido valproico son medicamentos similares. El término valproato se ha utilizado para representar estos medicamentos.

Medicamentos cuyos niveles séricos y/o efectos pueden ser alterados por la fenitoína

La Tabla 4 resume las clases de fármacos cuyos niveles séricos y/o efectos, podrían ser alterados por la fenitoína:

Tabla 4 Medicamentos cuyos niveles sanguíneos y/o efectos, podrían ser alterados por la fenitoína



Clases de medicamentos	Fármacos en cada Clase (tales como) ^a
Agentes antibacterianos	Doxiciclina Rifampicina Tetraciclina
Agentes anticoagulantes	Warfarina Apixabán Dabigatrán Edoxabán Rivaroxabán
Anticonvulsivos	Carbamazepina Lamotrigina Fenobarbital Valporato sódico ^b Ácido valproico ^b Lacosamida
Agentes antimicóticos	Azoles Posaconazol Voriconazol
Antihelmínticos	Albendazol Praziquantel
Agentes antineoplásicos	Tenipósido
Agentes antiagregantes plaquetarios	Ticagrelor
Antirretrovirales	Delavirdina Efavirenz Fosamprenavir Indinavir Lopinavir/ritonavir Nelfinavir Ritonavir Saquinavir
Broncodilatadores	Teofilina
Bloqueadores de los canales de calcio /Agentes cardiovasculares	Digitoxina Digoxina

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



	Disopiramida Mexiletina Nicardipino Nimodipino Nisoldipino Quinidina Verapamilo
Corticosteroides	
Ciclosporina	
Diuréticos	Furosemida
Inhibidores de reductasa de HMG-CoA	Atorvastatina Fluvastatina Simvastatina
Hormonas	Estrógenos Anticonceptivos orales (ver secciones 4.4 y 4.6)
Agentes hiperglicemiantes	Diazóxido
Fármacos inmunosupresores	
Agentes bloqueadores neuromusculares	Alcuronio Cisatracurio Pancuronio Rocuronio Vecuronio
Analgésicos opiáceos	Metadona
Agentes hipoglicemiantes orales	Clorpropamida Gliburida Tolbutamida
Agentes psicotrópicos / Antidepresivos	Clozapina Paroxetina Quetiapina Sertralina
Vitamina D	Vitamina D
Ácido Fólico	Ácido Fólico

* Esta lista no pretende ser inclusiva o completa. Se deben revisar los insertos individuales de los medicamentos.

^b El valproato sódico y el ácido valproico son medicamentos similares. El término valproato se ha utilizado para representar estos medicamentos.

Aunque no es una interacción medicamentosa verdadera, los antidepresivos tricíclicos podrían precipitar crisis convulsivas en pacientes susceptibles y la dosificación de la fenitoína podría requerir ajustes.

Hiperamonemia con el uso concomitante de valproato

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La administración concomitante de fenitoína y valproato se ha asociado con un mayor riesgo de hiperamonemia asociada a valproato. Los pacientes tratados concomitantemente con estos dos fármacos deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de hiperamonemia.

Interacción con Preparaciones para Alimentación Enteral /Nutricionales

Reportes de la literatura sugieren que los pacientes que reciben preparaciones de alimentación enteral y/o suplementos nutricionales relacionados, tienen niveles plasmáticos de fenitoína inferiores a los esperados. Esto sugeriría, que la fenitoína no se debería administrar concomitantemente con una preparación de alimentación enteral. En estos pacientes podría ser necesario un monitoreo más frecuente de los niveles séricos de fenitoína.

Interacciones con Pruebas de Laboratorio y de niveles de fármacos

La fenitoína podría causar disminución de los niveles séricos del yodo unido a proteínas (PBI).

También podría producir valores inferiores a los esperados, en las pruebas de dexametasona o metirapona. La fenitoína podría aumentar los niveles séricos de glucosa, fosfatasa alcalina y gamma-glutamyl transpeptidasa (GGT). La fenitoína puede afectar las velocidades metabólicas de calcio sanguíneo y glucosa sanguínea.

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

3.1.9.15 VESANOID® 10 mg

Expediente : 27207

Radicado : 20211188325

Fecha : 16/09/2021

Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

Cada capsula blanda contiene tretinoína 10mg

Forma farmacéutica: capsula blanda

Indicaciones:

Coadyuvante en el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda (Ipa, clasificación de la fab:lma-m3) pueden recibir tratamiento con el ácido holotransretinoico los pacientes no

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



tratados previamente, así como los pacientes que han recaído o no han respondido a la quimioterapia habitual (daunomicina y arabinosido de citosina o un tratamiento equivalente)

Contraindicaciones

No debe usarse para tratar recidivas en pacientes que han recibido previamente tretinoína. Hipersensibilidad al medicamento, el ácido holo-transretinoico es muy teratogénico, por lo tanto está estrictamente contraindicado durante el embarazo. No debe administrarse a mujeres en edad fértil a menos que se utilice un método anticonceptivo eficaz un mes antes de iniciar el tratamiento, hasta un mes después de suspender el medicamento, la lactancia ha de interrumpirse si se inicia un tratamiento con ácido holo-trans-retinoico. Precauciones y advertencias: "síndrome del ácido retinoico" en la lpa: en muchos pacientes con lpa tratados con ácido holo-trans-retinoico se ha descrito un síndrome caracterizado por fiebre, disnea, respiración dificultosa, insuficiencia respiratoria aguda, infiltrados pulmonares, hipotensión arterial, derrame pleural e insuficiencia hepática, renal y multiorgánica. Sin tratamiento, este síndrome puede llegar a ser mortal. Este síndrome puede prevenirse asociando al medicamento, una quimioterapia a dosis plenas si se observa una elevación en el recuento leucocitario.

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 en interacciones
- Inserto Versión Septiembre de 2021 allegado mediante radicado No. 20211188325
- Información para prescribir versión Septiembre de 2021 allegado mediante radicado No. 20211188325

Nueva dosificación

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

En los pacientes con LPA se recomienda una dosis diaria total de 45 mg/m² de superficie corporal por vía oral, dividida en dos tomas iguales. En los pacientes, equivale a aproximadamente 8 cápsulas por día. La misma dosis se recomienda también para los niños, salvo que aparezca toxicidad grave. La conveniencia de reducir la dosis deberá considerarse particularmente en los niños que sufran cefaleas rebeldes al tratamiento. El tratamiento se ha de continuar durante 30 a 90 días, hasta alcanzar la remisión completa.

Como medida de precaución, debido a la escasa información disponible en los pacientes con insuficiencia renal o hepática, la dosis se reducirá a 25 mg/m² en estos pacientes.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Una vez alcanzada la remisión completa, se procederá de inmediato a una quimioterapia de consolidación con antraciclina y arabinósido de citosina; por ejemplo, tres series a intervalos de 5 a 6 semanas.

Si se ha producido una remisión con ácido holo-trans-retinoico solo, no es necesario modificar su dosis en caso de utilizarlo junto con quimioterapia.

No se ha determinado aún el efecto de los alimentos sobre la biodisponibilidad del ácido holo-trans-retinoico. Dado que se sabe que la biodisponibilidad de los retinoides, como grupo farmacológico, aumenta en presencia de los alimentos, se recomienda administrar el ácido holo-trans-retinoico durante las comidas o inmediatamente después de ellas.

Existen datos indicativos de que la asociación de quimioterapia y ácido holo-trans-retinoico puede prolongar la supervivencia y disminuir el riesgo de recidiva en comparación con la quimioterapia sola. Aunque el tratamiento de mantenimiento está todavía en fase de investigación, se ha descrito una pérdida de la sensibilidad al ácido holo-trans-retinoico en los pacientes mantenidos con ácido holo-trans-retinoico solo.

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad a ácido holo-trans-retinoico, otros retinoides, soja, cacahuete o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 1. COMPOSICIÓN.

El ácido holo-trans-retinoico es teratógeno; por tanto, está contraindicado durante el embarazo y la lactancia (véase sección 8).

Está contraindicado el uso de ácido holo-trans-retinoico en combinación con vitamina A (véase sección 10).

Nuevas precauciones o advertencias

PRECAUCIONES

En los ensayos clínicos se ha observado con frecuencia hiperleucocitosis (75 %), a veces asociada al “síndrome del ácido retinoico”. Este síndrome, descrito en muchos pacientes con LPA (hasta un 25 % en algunos centros) tratados con ácido holo-trans-retinoico.

El síndrome del ácido retinoico se caracteriza por fiebre, disnea, insuficiencia respiratoria aguda, infiltrados pulmonares, hipotensión, derrame pleural y pericárdico, edema, aumento de peso, insuficiencia hepática, insuficiencia renal y fracaso multiorgánico. El síndrome se asocia frecuentemente con hiperleucocitosis y puede ser fatal. En los pacientes tratados con ácido holo-trans-retinoico solo que presenten hiperleucocitosis, la prevención del “síndrome del ácido retinoico” se llevará a cabo asociando quimioterapia en dosis plenas

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



con antraciclina al tratamiento con ácido holo-*trans*-retinoico según el recuento de leucocitos. La pauta terapéutica actualmente recomendada es la siguiente:

Tratamiento inmediato en los pacientes con recuento de leucocitos

> $5 \times 10^9/L$ en el momento del diagnóstico o en cualquier momento. Adición de la quimioterapia con dosis plenas al tratamiento con ácido holo-*trans*-retinoico en los pacientes con recuento de leucocitos

< $5 \times 10^9/L$ el día 0 del tratamiento con ácido holo-*trans*-retinoico y si el recuento de leucocitos es:

$\geq 6 \times 10^9/L$ en cualquier momento entre los días 1 y 6 de tratamiento y/o

$\geq 10 \times 10^9/L$ entre los días 7 y 10 de tratamiento y/o

$\geq 15 \times 10^9/L$ entre los días 11 y 28 de tratamiento.

Tratamiento con dexametasona (10 mg/12 h durante tres días como máximo o hasta la resolución de los síntomas) si el paciente presenta signos clínicos precoces del síndrome del ácido retinoico.

En los casos de síndrome del ácido retinoico moderado y grave, debe considerarse la interrupción temporal de la terapia con ácido holo-*trans*-retinoico.

Durante el primer mes de tratamiento existe riesgo de trombosis (venosas y arteriales), que pueden afectar a cualquier sistema de órganos (véase sección 9). Por lo tanto, se debe tener precaución al tratar a pacientes con la combinación de agentes Vesanoid y antifibrinolíticos, como el ácido tranexámico, el ácido aminocaproico o la aprotinina (véase sección 10).

El ácido holo-*trans*-retinoico puede causar hipertensión intracraneal (pseudotumor cerebral). El uso simultáneo de otros compuestos causantes de hipertensión intracraneal, como las tetraciclinas, puede incrementar el riesgo de sufrir este trastorno (véase sección 10). El ácido holo-*trans*-retinoico sólo debe administrarse a pacientes con LPA bajo la supervisión estricta de un médico experimentado en el tratamiento de las enfermedades hematológicas u oncológicas. Durante el tratamiento con ácido holo-*trans*-retinoico deben mantenerse las medidas apropiadas para los pacientes con leucemia promielocítica aguda, como la prevención de las hemorragias y el tratamiento rápido de las infecciones. Deben controlarse con frecuencia el perfil hematológico, el perfil de coagulación, los resultados de las pruebas de la función hepática y los niveles de triglicéridos y colesterol.

En pacientes tratados con ácido holo-*trans*-retinoico, se ha notificado depresión, ansiedad, comportamiento agresivo, alteraciones del estado de ánimo, síntomas psicóticos, y muy raramente, ideación suicida, intentos de suicidio y suicidio. Se debe

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



tener especial precaución en pacientes con antecedentes de depresión y se debe hacer seguimiento a todos los pacientes en busca de signos de depresión y en caso de ser necesario se deben remitir para que reciban tratamiento apropiado. Las percepciones de los familiares o amigos pueden ser útiles para detectar el deterioro de la salud mental.

La capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas puede verse afectada negativamente en los pacientes tratados con ácido holo-trans-retinoico, especialmente si presentan mareos o cefalea grave.

Las preparaciones de progestágenos microdosificada (“minipíldora”) pueden ser un método anticonceptivo inadecuado durante el tratamiento con ácido holo-trans-retinoico.

Vesanoid contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar Vesanoïd.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Todas las medidas que se comentan a continuación deben considerarse en relación con la gravedad de la enfermedad y la urgencia del tratamiento.

Embarazo: El ácido holo-trans-retinoico es teratógeno. Su empleo está contraindicado en las embarazadas y en las mujeres que pudieran quedar embarazadas durante el tratamiento o hasta un mes después de acabar el mismo, a menos que el beneficio del tratamiento con el ácido holo-trans-retinoico supere al riesgo de malformaciones fetales debido a la gravedad de la enfermedad de la paciente o a la urgencia del tratamiento. Si se produce un embarazo mientras se toma ácido holo-trans-retinoico, el riesgo de que nazca un recién nacido malformado es muy alto, independientemente de la dosis y la duración del tratamiento. En las pacientes de sexo femenino sólo se iniciará un

tratamiento con ácido holo-trans-retinoico si se cumplen las siguientes condiciones:

- La paciente ha recibido información médica sobre los peligros de quedar embarazada durante el tratamiento o durante el primer mes después de su interrupción.
- La paciente compromete a utilizar las medidas anticonceptivas obligatorias. Es absolutamente fundamental que toda mujer en edad fértil que inicie un tratamiento con ácido holo-trans-retinoico utilice un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y hasta un mes después de suspenderlo.
- Debe practicarse una prueba de embarazo cada mes mientras dure el tratamiento.

Si a pesar de todas estas precauciones se produce un embarazo durante el tratamiento con ácido holo-trans-retinoico o hasta un mes después de haberlo suspendido, existe gran



riesgo de malformación grave para el feto, sobre todo si el ácido holo-trans-retinoico se administró durante el primer trimestre de la gestación.

Lactancia: La lactancia debe interrumpirse si se inicia un tratamiento con ácido holo-trans-retinoico

Nuevas Reacciones Adversas

EFFECTOS SECUNDARIOS

En los pacientes tratados con las dosis diarias recomendadas de ácido holo-trans-retinoico, los efectos secundarios más frecuentes coinciden con los signos y síntomas del síndrome de la hipervitaminosis A, que el ácido holo-trans-retinoico comparte con los demás retinoides.

Efectos dermatológicos: sequedad, eritema, exantema, prurito, sudación, alopecia; úlceras genitales y el síndrome de Sweet se han notificado raramente. Eritema nodoso ha sido reportado en raras ocasiones.

Efectos sobre las mucosas: queilitis y sequedad de mucosas (boca, nariz, conjuntiva, etc.), con o sin síntomas inflamatorios.

Efectos sobre el SNC: cefalea, hipertensión intracraneal, pseudotumor cerebral (sobre todo en los niños), fiebre, escalofríos, mareo, confusión, ansiedad, depresión, parestesias, insomnio y malestar general.

Efectos neurosensitivos: alteraciones visuales y auditivas.

Efectos sobre el aparato locomotor: dolor óseo, dolor torácico. Miositis ha sido reportada en raras ocasiones.

Efectos gastrointestinales: náuseas y vómitos, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, anorexia, pancreatitis.

Efectos metabólicos, hepáticos y renales: elevación de las concentraciones séricas de triglicéridos, colesterol, transaminasas (ALAT, ASAT) y creatinina; se han notificado asimismo casos aislados de hipercalcemia.

Efectos respiratorios: disnea, insuficiencia respiratoria, derrame pleural, síndrome pseudoasmático.

Efectos cardiovasculares: arritmias cardíacas, sofocos, edema. También se han registrado raras veces (véase sección 7) casos de trombosis (venosas y arteriales) de diversa localización (por ejemplo: accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, infarto renal).

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Hematológica: la trombocitosis se ha reportado raramente. Raras veces se ha notificado una marcada basofilia con o sin hiperhistaminemia sintomática, principalmente en pacientes con la rara variante de LPA asociada con la diferenciación basófila.

Otros: la vasculitis, que afecta predominantemente a la piel, se ha notificado rara vez.

La decisión de interrumpir o continuar el tratamiento dependerá de la evaluación de los beneficios del tratamiento frente a la gravedad de los efectos secundarios.

El “síndrome del ácido retinoico” en los pacientes con LPA: Los signos, síntomas y manifestaciones de este síndrome potencialmente mortal, así como su prevención y tratamiento, se han descrito anteriormente (véase sección 7).

Teratogenicidad: véase sección 8.

Se dispone de información limitada acerca del uso de ácido holo- trans-retinoico en niños. Se han registrado algunos casos de aumento de la toxicidad en niños tratados con ácido holo-trans- retinoico, especialmente el pseudotumor cerebral”

Nota: La sección 8 a la que se hace referencia corresponde a la información de “embarazo y lactancia” incluida en la sección para precauciones y advertencias de este formato.

Nuevas interacciones

INTERACCIONES

Dado que el ácido holo-trans-retinoico es metabolizado por el sistema hepático P450, es posible que los pacientes en tratamiento concomitante con medicamentos que también estimulan o inhiben este sistema, presenten alteraciones de los parámetros farmacocinéticos. Entre los medicamentos que generalmente estimulan las enzimas hepáticas P450 se encuentran la rifampicina, los glucocorticoides, el fenobarbital y el pentobarbital. Entre los inhibidores de las enzimas hepáticas P450 se encuentran el ketoconazol, la cimetidina, la eritromicina, el verapamilo, el diltiazem y la ciclosporina. Se notificó un aumento de la toxicidad de la tretinoína (por ejemplo, pseudotumor cerebral, hipercalcemia) cuando se administraron antifúngicos azoles (por ejemplo, fluconazol, voriconazol, posaconazol). Esto parece ser el resultado de una interacción farmacocinética en la que interviene principalmente el CYP3A4. La combinación con otros fuertes inhibidores de la CYP3A4 (inhibidores de la proteasa o macrólidos, por ejemplo, la claritromicina), también puede desencadenar la toxicidad de la tretinoína. De ser necesario, debe considerarse una reducción de la dosis de tretinoína.

No se dispone de datos acerca de una posible interacción farmacocinética entre el ácido holo-trans-retinoico y la daunorrubicina o el arabinósido de citosina.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Antifibrinolíticos como el ácido tranexámico, el ácido aminocaproico y la aprotinina: Aunque raramente, se han descrito complicaciones trombóticas mortales en pacientes tratados simultáneamente con ácido holo-trans-retinoico y antifibrinolíticos.

Por tanto, la administración concomitante de ácido holo-trans- retinoico y tales compuestos exige precaución (véase sección 7).

Compuestos conocidos como causantes de hipertensión intracraneal (pseudotumor cerebral), como las tetraciclinas: El ácido holo-trans- retinoico puede causar hipertensión intracraneal (pseudotumor cerebral). La administración simultánea de ácido holo-trans-retinoico y compuestos conocidos como causantes también de hipertensión intracraneal (pseudotumor cerebral) podría incrementar el riesgo de sufrir este trastorno (véase sección 7).

Asociaciones farmacológicas contraindicadas: véase sección 6.

Vitamina A: al igual que otros retinoides, el ácido holo-trans- retinoico no debe administrarse en combinación con la vitamina A, porque los síntomas de hipervitaminosis A podrían agravarse.

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

3.1.9.16 ECALTA®

Expediente : 19981452
Radicado : 20201143613
Fecha :19/08/2020
Interesado : Pfizer S.A.S / Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas

Composición:
Cada vial contiene anidulafungina 100,0 mg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones

Tratamiento de la candidemia y otras formas de infecciones severas por candida, incluyendo abscesos intra abdominales y peritonitis.

Contraindicaciones

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Personas con hipersensibilidad conocida a la anidulafungina, o a cualquiera de los componentes de ecalta, u otras equinocandinas.

Precauciones y advertencias: insuficiencia hepática, embarazo, lactancia y reacciones anafilácticas

Solicitud: el Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la posología y precauciones puesto que no se encuentra concepto en Actas para el principio activo en la forma farmacéutica y concentración mencionada.

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

3.1.9.17 FOSFOMICINA 3G

Expediente: 20168261

Radicado: 20191159741

Fecha: 20/08/2019

Interesado: Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora / Grupo Registros Sanitarios de Medicamentos con Condición Especial de Riesgo / EXELTIS S.A.S

Composición: Cada sobre contiene 3 g de Fosfomicina.

Forma farmacéutica: Granulado (polvo) para reconstituir a suspensión oral.

Solicitud: el Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora y el Grupo Registros Sanitarios de Medicamentos con Condición Especial de Riesgo solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de la posología para los productos con el principio activo Fosfomicina 3 g en forma farmacéutica Granulado para reconstituir a suspensión oral, considerando que no se evidencia aprobación en las Actas de las de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora.

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

3.1.9.18 VALSARTAN 160 MG TABLETA

Expediente : 19978105

Radicado : 20211189778

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Fecha : 20/09/2021
Interesado : GENFAR S.A

Composición:
Cada tableta contiene 160mg de valsartan

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Tratamiento de la hipertensión. Util en la prevención de eventos post infarto de miocardio.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes, insuficiencia hepática severa, insuficiencia renal severa, cirrosis y obstrucción biliar. Embarazo y lactancia. La combinación de aliskireno con ieca o ara ii en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave o diabetes está contraindicada.

Advertencias y precauciones: doble bloqueo del sistema de renina-angiotensina -incluido valsartán- con otros fármacos que bloquean el sra, tales como ieca o aliskireno. No utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el sistema renina angiotensina(sra-ieca, ara ii o aliskireno), excepto en aquellos casos que se considere imprescindible. En estos casos , el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial. No se recomienda el uso de la terapia combinada de ieca con ara ii, en particular en pacientes con nefropatía diabética

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 / posología
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión CO_VALSARTAN_TAB REC_160mg_PIL Fecha de revisión 09 de septiembre del 2021
- Información para prescribir versión CO_VALSARTAN_TAB REC_160mg_PI Fecha de revisión 09 de septiembre del 2021

Nueva dosificación

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Posología

Hipertensión

La dosis de inicio recomendada de valsartan es de 80 mg una vez al día. El efecto antihipertensivo está sustancialmente presente en 2 semanas, y se alcanzan efectos máximos en 4 semanas. En algunos pacientes cuya presión arterial no se controle adecuadamente, la dosis puede incrementarse a 160 mg y a un máximo de 320 mg. Valsartan puede administrarse también con otros agentes antihipertensivos (ver secciones 2.3, 2.4, 2.5 y 3.1). La adición de un diurético como hidroclorotiazida, disminuirá todavía más la presión arterial en estos pacientes.

Infarto de miocardio reciente

En pacientes clínicamente estables, el tratamiento puede iniciarse a las 12 horas de un infarto de miocardio. Tras una dosis inicial de 20 mg dos veces al día, valsartan debe ajustarse a 40 mg, 80 mg y 160 mg dos veces al día en las semanas siguientes.

La dosis máxima de elección es 160 mg dos veces al día. En general, se recomienda que los pacientes alcancen un nivel de dosificación de 80 mg dos veces al día hacia las dos semanas después del inicio del tratamiento y que la dosis máxima de elección, 160 mg dos veces al día se alcance hacia los tres meses, en base a la tolerancia del paciente. Se debe considerar una reducción de la dosis si se produce hipotensión sintomática o alteración de la función renal.

Valsartan puede utilizarse en pacientes tratados con otras terapias para el post-infarto de miocardio, p.ej. trombolíticos, ácido acetilsalicílico, betabloqueantes, estatinas y diuréticos. No se recomienda la combinación con inhibidores de la ECA (ver secciones 2.4. y 3.1.).

La evaluación de los pacientes después de un infarto de miocardio debe incluir siempre una valoración de la función renal.

Insuficiencia cardiaca

La dosis de inicio recomendada de valsartan es de 40 mg dos veces al día. El ajuste de la dosis hasta 80 mg y 160 mg dos veces al día se realizará a intervalos de dos semanas como mínimo dependiendo de la tolerancia del paciente. Se debe considerar reducir la dosis de los diuréticos que se administren de forma concomitante. La dosis diaria máxima administrada en los ensayos clínicos es de 320 mg en dosis divididas.

Valsartan puede administrarse con otros tratamientos para la insuficiencia cardiaca. Sin embargo, no se recomienda la combinación triple de un inhibidor de la ECA, valsartan y un betabloqueante o un diurético ahorrador de potasio (ver secciones 2.4. y 3.1.). La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardiaca debe incluir siempre una valoración de la función renal.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Pacientes de edad avanzada

No se necesita ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia renal

No se necesita ningún ajuste de la dosis en pacientes adultos con un aclaramiento de creatinina > 10 ml/min (ver secciones 2.4 y 3.2).

Pacientes con insuficiencia hepática

Valsartan está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y en pacientes con colestasis (ver secciones 2.3, 2.4 y 3.2). En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada sin colestasis, la dosis de valsartán no debe superar los 80 mg.

Población pediátrica

Hipertensión en pediatría

Se recomienda administrar valsartan solución oral a niños y adolescentes que no puedan tragar las tabletas. La exposición sistémica y la concentración plasmática máxima de valsartan son aproximadamente 1,7 y 2,2 veces mayores con la solución que con las tabletas.

Niños y adolescentes de 6 a menos de 18 años de edad

Para valsartan tabletas, la dosis inicial es 40 mg una vez al día para niños que pesan menos de 35 kg y 80 mg una vez al día para los que pesan 35 kg o más. La dosis debe ajustarse en función de la respuesta obtenida sobre la presión arterial y la tolerabilidad. En relación a las dosis máximas estudiadas en los ensayos clínicos, ver la tabla que se muestra a continuación.

Dosis superiores a las enumeradas en la tabla no se han estudiado y por tanto no pueden recomendarse.

Peso Dosis máxima de la tableta estudiada en los ensayos clínicos

≥18 kg a <35 kg	80 mg
≥35 kg a <80 kg	160 mg
≥80 kg a ≤160 kg	320 mg

En niños que ya hayan recibido valsartan antes de los seis años de edad, ver la posología para valsartan solución oral (Niños de 1 a menos de 6 años de edad).

Niños menores de 6 años de edad

En niños de 1 a 5 años de edad y en aquellos que tengan dificultad al tragar las tabletas, se recomienda valsartan solución oral. Los datos disponibles se presentan en las secciones 2.8, 3.1 y 3.2. No se ha establecido el perfil de seguridad y eficacia de valsartan en niños menores de 1 año de edad.

Uso en pacientes pediátricos de 6 a menos de 18 años de edad con insuficiencia renal

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



No se ha estudiado el uso en pacientes pediátricos con un aclaramiento de creatinina <30 ml/min ni en pacientes pediátricos sometidos a diálisis, por ello valsartan no está recomendado en estos pacientes. No se requiere un ajuste de dosis en pacientes pediátricos con un aclaramiento de creatinina >30 ml/min. Debe controlarse estrechamente la función renal y los niveles de potasio en suero (ver secciones 2.4 y 3.2).

Uso en pacientes pediátricos de 6 a menos de 18 años de edad con insuficiencia hepática. Al igual que en los adultos, valsartan está contraindicado en pacientes pediátricos con insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y en pacientes con colestasis (ver secciones 2.3, 2.4 y 3.2). En pacientes pediátricos con insuficiencia hepática de leve a moderada, se dispone de una limitada experiencia clínica con valsartan. En estos pacientes, la dosis de valsartan no debe exceder de 80 mg.

Insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio reciente en pediatría

Valsartan no está recomendado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca o el infarto de miocardio reciente en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Forma de administración

Valsartan puede tomarse con independencia de las comidas y debe administrarse con agua.

Nuevas contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia hepática grave, cirrosis y colestasis.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver sección 2.4 y 2.6).
- La combinación de aliskireno con IECA o ARA II en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave o diabetes está contraindicada.

Nuevas precauciones o advertencias

Hiperpotasemia

No se recomienda el uso concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros agentes que puedan aumentar los niveles de potasio (heparina, etc.). Debe realizarse oportunamente la monitorización de los niveles de potasio.

Insuficiencia renal

Actualmente no existe experiencia sobre la seguridad de uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 10 ml/min ni en pacientes sometidos a diálisis, por lo que valsartan debe utilizarse con precaución en estos pacientes. No es necesario ajustar la

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



dosis en los pacientes adultos con un aclaramiento de creatinina >10 ml/min (ver secciones 2.2 y 3.2).

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada sin colestasis, valsartan debe utilizarse con precaución (ver secciones 2.2 y 3.2).

Pacientes con depleción de sodio y/o volumen

Los pacientes con una depleción grave de sodio y/o volumen, como los que reciben dosis elevadas de diuréticos, pueden experimentar, en casos raros, una hipotensión sintomática después de comenzar el tratamiento con valsartan. La depleción de sodio y/o volumen deberá corregirse antes del tratamiento con valsartan; por ejemplo reduciendo la dosis del diurético.

Estenosis de la arteria renal

No se ha establecido la seguridad de valsartan en pacientes conestenosis bilateral de la arteria renal o estenosis en pacientes con un único riñón.

La administración a corto plazo de valsartan a doce pacientes con hipertensión renovascular secundaria a estenosis unilateral de la arteria renal no indujo cambios significativos en la hemodinámica renal, la creatinina sérica ni el nitrógeno ureico en sangre (BUN). Sin embargo, dado que otros agentes que alteran el sistema renina-angiotensina pueden incrementar la urea en sangre y la creatinina sérica en los pacientes con estenosis unilateral de la arteria renal, se recomienda monitorizar la función renal cuando se trata a estos pacientes con valsartan.

Trasplante renal

Actualmente no existe experiencia sobre la seguridad de uso de valsartan en pacientes que hayan sufrido recientemente un trasplante renal.

Hiperaldosteronismo primario

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no deben ser tratados con valsartan ya que su sistema renina-angiotensina no está activado.

Estenosis valvular aórtica y mitral, miocardiopatía hipertrófica obstructiva

Como con todos los vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis aórtica o mitral, o con miocardiopatía hipertrófica obstructiva (MCHO).

Embarazo

No se debe iniciar ningún tratamiento con un Antagonista de los Receptores de la Angiotensina II (ARAI) durante el embarazo. Excepto que se considere esencial continuar el tratamiento con los ARAII, las pacientes que estén planificando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un



embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 2.3 y 2.6).

Infarto de miocardio reciente

La combinación de captopril y valsartan no ha demostrado ningún beneficio clínico adicional; en cambio se observó un aumento del riesgo de acontecimientos adversos en comparación con el tratamiento con los respectivos principios activos en monoterapia (ver secciones 2.2 y 3.1.). Por lo tanto, no se recomienda la combinación de valsartan con un inhibidor de la ECA.

Se deberá tener cuidado cuando se inicie el tratamiento en pacientes después de un infarto de miocardio. La evaluación de los pacientes después de un infarto de miocardio deberá incluir siempre una valoración de la función renal (ver sección 2.2.). El uso de valsartan en pacientes después de un infarto de miocardio suele dar lugar a una cierta reducción de la presión arterial. No obstante, si se sigue la pauta posológica, normalmente no es necesario interrumpir el tratamiento por una hipotensión sintomática continuada (ver sección 4.2).

Insuficiencia cardíaca

El riesgo de reacciones adversas, en especial hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda), puede aumentar cuando se utiliza valsartan en combinación con un inhibidor de la ECA. En pacientes con insuficiencia cardíaca, la combinación triple de un inhibidor de la ECA, un betabloqueante y valsartan no ha demostrado ningún beneficio clínico (ver sección 3.1). Esta combinación aparentemente aumenta el riesgo de acontecimientos adversos, y en consecuencia no se recomienda. Tampoco se recomienda la triple combinación de un inhibidor de la ECA, un antagonista de los receptores de mineralocorticoides y valsartan. El uso de estas combinaciones se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y debe estar sujeto a una monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

Se deben tomar precauciones al iniciar el tratamiento en pacientes con insuficiencia cardíaca. La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca siempre debe incluir una valoración de la función renal (ver sección 2.2.).

El uso de valsartan en pacientes con insuficiencia cardíaca habitualmente provoca una cierta disminución de la presión arterial, pero por lo general no es necesario interrumpir el tratamiento por hipotensión sintomática continuada a condición de que se sigan las instrucciones de dosificación (ver sección 2.2).

En pacientes cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina- aldosterona (p.ej. pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave), el tratamiento con inhibidores de la ECA se ha asociado con oliguria y/o azotemia progresiva y en casos raros con insuficiencia renal aguda y/o muerte. Como valsartan es un antagonista de los receptores de la angiotensina II, no puede excluirse que el uso de valsartan pueda asociarse a un deterioro de la función renal.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II no deben utilizarse en forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

Antecedentes de angioedema

En pacientes tratados con valsartan se ha notificado angioedema, incluyendo hinchazón de la laringe y glotis, que causa una obstrucción de las vías respiratorias y/o hinchazón de la cara, labios, faringe y/o lengua. Algunos de estos pacientes experimentaron previamente angioedema con otros fármacos, incluyendo inhibidores de la ECA. La administración de valsartan debe interrumpirse inmediatamente en pacientes que desarrollen angioedema y valsartan no debe volver a administrarse en estos pacientes (ver sección 2.8).

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II o aliskireno aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia, y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). Como consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II o aliskireno (ver secciones 2.5 y 3.1).

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

Los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II no deben utilizarse en forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

Población pediátrica

Insuficiencia renal

No se ha estudiado el uso en pacientes pediátricos con un aclaramiento de creatinina <30 ml/min ni en pacientes pediátricos sometidos a diálisis, por ello valsartan no está recomendado en estos pacientes. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes pediátricos con un aclaramiento de creatinina >30 ml/min (ver secciones 2.2 y 3.2). Durante el tratamiento con valsartan debe controlarse estrechamente la función renal y los niveles de potasio en suero. Esto particularmente aplica cuando valsartan se administra en presencia de otras condiciones (fiebre, deshidratación) que pueden deteriorar la función renal.

Insuficiencia hepática

Al igual que en los adultos, valsartan está contraindicado en pacientes pediátricos con insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y en pacientes con colestasis (ver secciones 2.3 y 3.2). En pacientes pediátricos con insuficiencia hepática de leve a moderada, se dispone de una limitada experiencia clínica con valsartan. En estos pacientes, la dosis de valsartan no debe exceder de 80 mg.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



No utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el SRA (IECA, ARA II o Aliskireno), excepto en aquellos casos que se considere imprescindible. En estos casos, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial.

Nuevas Reacciones Adversas

En ensayos clínicos controlados en pacientes adultos con hipertensión, la incidencia total de reacciones adversas al medicamento (RAMs) fue comparable a la del placebo y acorde con la farmacología de valsartan. La incidencia de RAs no pareció estar relacionada con la dosis ni con la duración del tratamiento y tampoco mostró asociación alguna con el sexo, la edad o la raza.

Las RAs notificadas en los ensayos clínicos, experiencia post-comercialización y datos de laboratorio se enumeran a continuación, clasificadas por órganos y sistemas.

Reacciones adversas al medicamento

Las reacciones adversas al medicamento se han clasificado en función de la frecuencia, con las más frecuentes primero, según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Para todas las RAMs notificadas en la experiencia post-comercialización y en los datos de laboratorio, no es posible aplicar ninguna frecuencia, y por tanto, se mencionan con una "frecuencia no conocida".

- Hipertensión

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuencia no conocida	Disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito, neutropenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuencia no conocida	Hipersensibilidad incluyendo enfermedad del suero
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuencia no conocida	Aumento del potasio sérico, hiponatremia
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes	Vértigo
Trastornos vasculares	
Frecuencia no conocida	Vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes	Tos
Trastornos gastrointestinales	
Poco frecuentes	Dolor abdominal
Trastornos hepatobiliares	
Frecuencia no conocida	Elevación de los valores de la función hepática, incluyendo aumento de la bilirrubina sérica
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuencia no conocida	Angioedema, dermatitis bullosa, erupción cutánea, prurito, psoriasis y exacerbación de la psoriasis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuencia no conocida	Mialgia
Trastornos renales y urinarios	
Frecuencia no conocida	Insuficiencia y deterioro renal, elevación de la creatinina sérica
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Poco frecuentes	Fatiga

Población pediátrica

Hipertensión

El efecto antihipertensivo de valsartan se ha evaluado en dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego (cada uno de ellos seguido por un periodo de extensión o de ensayo) y un ensayo abierto. Estos ensayos incluyeron 711 pacientes pediátricos de 6 a menos de 18 años de edad con y sin enfermedad renal crónica (ERC), de los cuales 560 pacientes recibieron valsartan. Exceptuando trastornos gastrointestinales aislados (tales como dolor abdominal, náuseas, vómitos) y mareos, no se han identificado diferencias relevantes respecto al tipo, frecuencia y gravedad de las reacciones adversas entre el perfil de seguridad de los pacientes pediátricos de 6 a menos de 18 años de edad y el notificado con anterioridad para pacientes adultos.

La evaluación neurocognitiva y del desarrollo de los pacientes de 6 a 16 años de edad en general no mostró ningún impacto adverso clínicamente relevante tras el tratamiento de hasta un año con valsartan.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Se llevó a cabo un análisis combinado de 560 pacientes pediátricos hipertensos (edad 6-17 años) en tratamiento con valsartan en monoterapia [n=483] o una terapia combinada de antihipertensivos que incluía valsartan [n=77]. De los 560 pacientes, 85 (15,2%) tenía ERC (FG basal <90 ml/min/1,73m²). En total 45 (8,0%) de los pacientes discontinuó el ensayo debido a reacciones adversas. Un total de 111 (19,8%) pacientes experimentaron alguna reacción adversa (RAM), siendo las más frecuentes cefalea (5,4%), mareos (2,3%) e hiperpotasemia (2,3%). En los pacientes con ERC, las reacciones adversas más frecuentes fueron hiperpotasemia (12,9%), cefalea (7,1%), aumento de creatinina en sangre (5,9%) e hipotensión (4,7%). En pacientes sin ERC, las reacciones adversas más frecuentes fueron cefalea (5,1%) y mareos (2,7%). Se observaron RAMs más frecuentemente en pacientes que recibieron valsartan en combinación con otra medicación antihipertensiva que en los que recibieron solo valsartan.

El efecto antihipertensivo de valsartan en niños de 1 a menos de 6 años de edad se ha evaluado en tres ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego (cada uno seguido de un periodo de extensión). En el primer estudio en 90 niños de 1 a menos de 6 años de edad, se observaron dos muertes y casos aislados de marcadas elevaciones de las transaminasas hepáticas. Estos casos se presentaron en una población con comorbilidades importantes. No se ha establecido una relación causal con valsartan. En dos estudios posteriores en los que se aleatorizaron 202 niños de 1 a menos de 6 años de edad, no se produjeron elevaciones significativas de las transaminasas hepáticas o muertes, con el tratamiento con valsartan.

En un análisis combinado de dos estudios posteriores en 202 niños hipertensos (de 1 a menos de 6 edad), todos los pacientes recibieron valsartan en monoterapia en los periodos a doble ciego (excluyendo el periodo de retirada del placebo). De éstos, 186 pacientes continuaron en el estudio de extensión o en la fase abierta. De los 202 pacientes, 33 (16,3%) tuvieron ERC (FG basal <90 ml/min). En el periodo a doble ciego, dos pacientes (1%) discontinuaron debido a un acontecimiento adverso y en la fase abierta o el periodo de extensión cuatro pacientes (2,1%) discontinuaron debido a un acontecimiento adverso. En el periodo a doble ciego, 13 (7,0%) pacientes experimentaron al menos una RAM. Las RAMs más frecuentes fueron vómitos n=3 (1,6%) y diarrea n=2 (1,1%). Hubo una RAM (diarrea) en el grupo ERC. En la fase abierta, 5,4% pacientes (10/186) tuvieron al menos una RAM. La RAM más frecuente fue disminución del apetito que se notificó en dos pacientes (1,1%). Tanto en el periodo a doble ciego como en la fase abierta se notificó hiperpotasemia en un paciente de cada periodo. No hubo casos de hipotensión o mareos en el periodo doble ciego ni en la fase abierta.

La hiperpotasemia se observó con más frecuencia en niños y adolescentes de 1 a menos de 18 años de edad con enfermedad renal crónica subyacente (ERC). El riesgo de hiperpotasemia puede ser mayor en niños de 1 a 5 años de edad en comparación con niños de 6 a menos de 18 años de edad.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



El perfil de seguridad observado en estudios clínicos controlados en pacientes adultos después de un infarto de miocardio y/o con insuficiencia cardiaca es diferente del perfil general de seguridad observado en pacientes hipertensos. Esto puede tener relación con la enfermedad subyacente de los pacientes. Las RAs que tuvieron lugar en pacientes adultos tras un infarto de miocardio y/o en pacientes con insuficiencia cardiaca se enumeran a continuación:

- Después de un infarto de miocardio y/o con insuficiencia cardiaca (estudiado solamente en pacientes adultos)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuencia no conocida	Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuencia no conocida	Hipersensibilidad incluyendo enfermedad del suero
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Poco frecuentes	Hiperpotasemia
Frecuencia no conocida	Aumento del potasio sérico, hiponatremia
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Mareos, mareo postural
Poco frecuentes	Síncope, cefalea
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes	Vértigo
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes	Insuficiencia cardiaca
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Hipotensión, hipotensión ortostática
Frecuencia no conocida	Vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes	Tos
Trastornos gastrointestinales	
Poco frecuentes	Náuseas, diarrea
Trastornos hepato biliares	
Frecuencia no conocida	Elevación de los valores de la función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuentes	Angioedema

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Frecuencia no conocida	Dermatitis bullosa, erupción cutánea, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuencia no conocida	Mialgia
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	Insuficiencia y deterioro renal
Poco frecuentes	Insuficiencia renal aguda, elevación de la creatinina sérica
Frecuencia no conocida	Aumento del nitrógeno ureico en sangre
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Poco frecuentes	Astenia, fatiga

Nuevas Interacciones

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) con ARAI, inhibidores de la ECA o aliskireno

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina- aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II o aliskireno se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver secciones 2.3, 2.4 y 3.1).

Uso concomitante no recomendado

Litio

Se han notificado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y de la toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas del receptor de la angiotensina II, incluyendo Valsartan. Si la combinación resulta necesaria, se recomienda una monitorización exhaustiva de los niveles séricos de litio. Si se utiliza también un diurético, el riesgo de toxicidad por litio puede presumiblemente aumentar aún más.

Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio y otras sustancias que puedan aumentar los niveles de potasio

Si se considera necesario el uso de un medicamento que afecte a los niveles de potasio en combinación con valsartan, se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de potasio.

Precauciones necesarias con el uso concomitante

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico (> 3 g/día) y AINEs no selectivos

Cuando se administran antagonistas de la angiotensina II concomitantemente con AINEs, puede atenuarse el efecto antihipertensivo. Asimismo, la administración concomitante de antagonistas de la angiotensina II y AINEs puede aumentar el riesgo de empeoramiento de la función renal y un aumento del potasio sérico. Por ello, se recomienda monitorizar la función renal al inicio del tratamiento, así como una adecuada hidratación del paciente.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Transportadores

Datos de estudios in vitro indican que valsartan es un sustrato del transportador de recaptación hepático OATP1B1/OATP1B3 y del transportador de eflujo hepático MRP2. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo. La administración concomitante de inhibidores del transportador de recaptación (p. ej. rifampicina, ciclosporina) o del transportador de eflujo (p. ej. ritonavir) pueden aumentar la exposición sistémica a valsartan. Proceder con el debido cuidado al iniciar o finalizar un tratamiento concomitante con estos fármacos.

Otros

En estudios de interacción farmacológica con valsartan, no se han hallado interacciones clínicamente significativas entre valsartan y cualquiera de las siguientes sustancias: cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipino y glibenclamida.

Población pediátrica

En la hipertensión en niños y adolescentes, donde son frecuentes anomalías renales subyacentes, se recomienda precaución con el uso concomitante de valsartan y otras sustancias que inhiben el sistema renina angiotensina aldosterona, el cual puede aumentar los niveles de potasio en suero. Debe controlarse cuidadosamente la función renal y el potasio en suero.

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

3.1.9.19 CANDESARTAN 16 MG TABLETAS

Expediente : 20022576
Radicado : 20211189775
Fecha : 20/09/2021
Interesado : GENFAR S.A

Composición:

Cada tableta contiene 16mg de candesartan cilexetilo

Forma farmacéutica: tableta

Indicaciones:

Tratamiento de la hipertensión.

Contraindicaciones

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad a alguno de los componentes, embarazo, lactancia. No debe emplearse durante el embarazo, debido a los posibles efectos sobre el niño. En el caso en el que el tratamiento se considere esencial, la lactancia deberá interrumpirse. Estenosis de la arteria renal, reducción del volumen intravascular, uso concomitantemente de diuréticos ahorradores de potasio. La combinación de aliskireno con ieca o ara ii en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave o diabetes está contraindicada. No indicado en niños menores de 15 años. No utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el sra (ieca, ara ii o aliskireno), excepto en aquellos casos que se considere imprescindible. En estos casos, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial. No se recomienda el uso de la terapia combinada de ieca con ara ii, en particular en pacientes con nefropatía diabética.

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 / posología
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión CO_CO_CANDESARTAN_TAB REC_16mg_PIL fecha de revisión 09 de septiembre de 2021
- Información para prescribir versión CO_CO_CANDESARTAN_TAB REC_16mg_PI fecha de revisión 09 de septiembre de 2021

Nueva dosificación

Posología

Posología en hipertensión

La dosis inicial recomendada y la dosis normal de mantenimiento es de 8 mg una vez al día. La mayor parte del efecto antihipertensivo se alcanza en 4 semanas. En aquellos pacientes en los que la presión arterial no se controle adecuadamente, la dosis puede aumentarse a 16 mg una vez al día y hasta un máximo de 32 mg una vez al día. La terapia deberá ajustarse de acuerdo con la respuesta de la presión arterial.

Candesartán se puede administrar junto con otros agentes antihipertensivos (ver secciones 2.3, 2.4, 2.5 y 3.1). Se ha demostrado que la adición de hidroclorotiazida tiene un efecto antihipertensivo aditivo con varias dosis de Candesartán.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario un ajuste inicial de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Pacientes con reducción del volumen intravascular

Se puede considerar una dosis inicial de 4 mg en pacientes con riesgo de hipotensión, tales como pacientes con una posible reducción del volumen intravascular (ver sección 2.4).

Insuficiencia renal

En pacientes que presentan una alteración de la función renal, incluidos pacientes sometidos a hemodiálisis, la dosis inicial es de 4 mg. La dosis debe ir ajustándose de acuerdo a la respuesta. Se dispone de experiencia limitada en pacientes con insuficiencia renal muy grave o terminal (Cl creatinina < 15 ml/min) (ver sección 2.4)

Insuficiencia hepática

En pacientes que presentan una alteración de la función hepática de carácter leve a moderado se recomienda una dosis inicial de 4 mg una vez al día. La dosis deberá ajustarse de acuerdo a la respuesta.

Candesartán está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave y/o colestasis (ver secciones 2.3 y 3.2)

Pacientes de raza negra

El efecto antihipertensivo de candesartán es menor en pacientes de raza negra que en pacientes de otras razas. Por tanto, en pacientes de raza negra puede ser necesario, con más frecuencia que en pacientes de otras razas, aumentar la dosis de candesartán y de los tratamientos concomitantes para controlar la presión arterial (ver sección 3.1).

Población Pediátrica

Niños y adolescentes de 6 a < 18 años:

La dosis recomendada inicial es de 4 mg una vez al día.

- En pacientes que pesan < 50 kg: En pacientes cuya presión arterial no esté controlada adecuadamente, la dosis se puede aumentar hasta un máximo de 8 mg una vez al día.
- En pacientes que pesan $\geq$ 50 kg: En pacientes cuya presión arterial no esté controlada adecuadamente, la dosis se puede aumentar a 8 mg una vez al día, y después a 16 mg una vez al día si fuera necesario (ver sección 3.1).

No se han estudiado dosis superiores a 32 mg en pacientes pediátricos. El efecto antihipertensivo se alcanza mayoritariamente en 4 semanas.

En niños que tengan una posible reducción del volumen intravascular (p.ej. pacientes tratados con diuréticos, especialmente aquellos con insuficiencia renal), el tratamiento con Candesartán debe iniciarse bajo estrecha supervisión médica y debe considerarse la administración de una dosis inicial más baja que la dosis inicial general antes mencionada (ver sección 2.4).



Candesartán no se ha estudiado en niños con una tasa de filtración glomerular menor de 30 ml/min/1,73 m² (ver sección 2.4).

Pacientes pediátricos de raza negra

El efecto antihipertensivo de candesartán es menos pronunciado en pacientes de raza negra que en pacientes de otras razas (ver sección 3.1).

Niños menores de 1 año a < 6 años

- No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños de 1 a < 6 años de edad. Los datos disponibles actualmente se describen en la sección 3.1 pero no se puede hacer una recomendación sobre la posología.
- Candesartán está contraindicado en niños menores de 1 año (ver sección 2.3).

Posología en insuficiencia cardíaca

La dosis inicial habitualmente recomendada de Candesartán es de 4 mg una vez al día. El aumento de dosis hasta 32 mg una vez al día (dosis máxima) o hasta la dosis máxima tolerada debe realizarse doblando la dosis a intervalos de al menos 2 semanas (ver sección 2.4). La evaluación de pacientes con insuficiencia cardíaca siempre debe incluir la valoración de la función renal incluyendo la monitorización de la creatinina y el potasio séricos.

Candesartán se puede administrar junto con otros tratamientos para la insuficiencia cardíaca, incluyendo inhibidores de la ECA, beta-bloqueantes, diuréticos y digitálicos o una combinación de estos. Candesartán se puede administrar de forma conjunta con inhibidores de la ECA en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática a pesar del tratamiento óptimo, cuando el paciente no tolera los antagonistas de los receptores mineralocorticoides. No se recomienda la combinación de un IECA, un diurético ahorrador de potasio y Candesartán, y solamente se debe considerar tras una cuidadosa evaluación de los beneficios y los riesgos potenciales (ver secciones 2.4, 2.8 y 3.1).

Poblaciones especiales de pacientes

No es necesario un ajuste inicial de la dosis en pacientes de edad avanzada o en pacientes con reducción del volumen intravascular, con insuficiencia renal o con insuficiencia hepática leve a moderada.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Candesartán en niños desde el nacimiento hasta los 18 años, para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. No hay datos disponibles.

Forma de administración

Vía oral.

Candesartán se tomará una vez al día con o sin comida. La biodisponibilidad de candesartán no se ve afectada por los alimentos.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

- Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 2.4 y 2.6).
- Insuficiencia hepática grave y/o colestasis.
- La combinación de Aliskireno con IECA o ARA II en pacientes con insuficiencia renal moderada - grave o diabetes está contraindicada.
- Niños por debajo de 1 año de edad (ver sección 3.3).

Nuevas precauciones o advertencias

Insuficiencia renal

Al igual que con otros agentes inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, cabe esperar que se produzcan cambios en la función renal en pacientes sensibles tratados con candesartán.

Cuando candesartán se administre a pacientes hipertensos con insuficiencia renal, se recomienda la realización de controles periódicos de los niveles de potasio y de creatinina séricos. Se dispone de una experiencia limitada en pacientes con insuficiencia renal muy grave o terminal (Cl creatinina < 15 ml/min.). En estos pacientes candesartán debe ser cuidadosamente ajustado con una minuciosa monitorización de la presión arterial.

La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca debe incluir controles periódicos de la función renal, especialmente en ancianos a partir de 75 años de edad y pacientes con la función renal alterada. Durante el ajuste de la dosis de candesartán, se recomienda realizar de controles periódicos de los niveles séricos de potasio y de creatinina. En los ensayos clínicos en insuficiencia cardíaca no se incluyeron pacientes con niveles de creatinina sérica >265 µmol/l (>3 mg/dl).

Tratamiento concomitante con un inhibidor de la ECA en insuficiencia cardíaca

El riesgo de reacciones adversas, en especial hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda), puede aumentar cuando se emplea candesartán en combinación con un inhibidor de la ECA (ver sección 2.8). Tampoco se recomienda la triple combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un antagonista de los receptores mineralocorticoides y candesartán. El uso de estas combinaciones se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeto a una monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). Como consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén (ver secciones 2.5 y 3.1.).

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo deberá llevarse a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

Los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II no deben utilizarse de forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

Hemodiálisis

Durante la diálisis la presión arterial puede ser especialmente sensible al bloqueo de los receptores AT1 como resultado de la reducción del volumen plasmático y la activación del sistema renina-angiotensina- aldosterona. Por lo tanto, debe ajustarse cuidadosamente la dosis de candesartán mediante una monitorización minuciosa de la presión arterial en pacientes sometidos a hemodiálisis.

Estenosis de la arteria renal

Los medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, incluyendo los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) , pueden incrementar la urea sanguínea y la creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis unilateral en caso de riñón único.

Trasplantados renales

La evidencia clínica en relación al uso de candesartán en pacientes sometidos a un trasplante renal es limitada.

Hipotensión

En pacientes con insuficiencia cardíaca puede producirse hipotensión durante el tratamiento con candesartán. También puede producirse en pacientes hipertensos con una reducción del volumen intravascular, por ejemplo, en aquellos que reciben altas dosis de diuréticos.

Debe tenerse precaución al iniciar el tratamiento e intentar corregir la hipovolemia.

Anestesia y cirugía

En los pacientes tratados con antagonistas de la angiotensina II, puede aparecer hipotensión durante la anestesia y la cirugía debido al bloqueo del sistema renina-angiotensina. Muy raramente, la hipotensión puede ser tan grave como para requerir la administración de fluidos intravenosos y/o vasopresores.



Estenosis aórtica y de la válvula mitral (cardiomiopatía hipertrófica obstructiva)

Al igual que con otros vasodilatadores, debe tenerse especial precaución en pacientes con estenosis aórtica o de la válvula mitral hemodinámicamente importante, o con cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

Hiperaldosteronismo primario

Generalmente, los pacientes con hiperaldosteronismo primario no responden a medicamentos antihipertensivos que actúan mediante la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por ello, no se recomienda el uso de candesartán en esta población.

Hiperpotasemia

El uso concomitante de candesartán y diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que puedan causar un aumento de los niveles de potasio (como la heparina, cotrimoxazol también conocido como trimetoprima/sulfametoxazol) pueden dar lugar a un incremento del potasio sérico en pacientes hipertensos. Se deben monitorizar los niveles de potasio cuando se estime apropiado.

En pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con candesartán puede producirse hiperpotasemia. Se recomienda una monitorización regular del potasio sérico.

No se recomienda la combinación de candesartán con inhibidores de la ECA, diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo espironolactona) y candesartán, y sólo debe considerarse después de una cuidadosa evaluación de los beneficios y los riesgos potenciales.

General

En pacientes en los que el tono vascular y la función renal dependan predominantemente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p.ej. pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con otros medicamentos que afectan este sistema se ha asociado a hipotensión aguda, azotemia, oliguria, o raramente, insuficiencia renal aguda. La posibilidad de efectos similares no puede excluirse con ARA-II. Al igual que otros agentes antihipertensivos, un descenso excesivo de la tensión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular isquémica puede provocar infarto de miocardio o ictus.

El efecto antihipertensivo de candesartán puede verse potenciado por otros medicamentos que puedan disminuir la presión arterial, en caso de prescribirse como antihipertensivos o para otras indicaciones.

Embarazo

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



No se debe iniciar ningún tratamiento con Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARA-II) durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los ARA-II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARA-II, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 2.3 y 2.6).

En pacientes post-menarquía, la posibilidad de embarazo se debe evaluar regularmente. Se debe proporcionar una información apropiada y/o tomar acciones para prevenir el riesgo de exposición durante el embarazo (ver secciones 2.3 y 2.6).

Uso en pacientes pediátricos, incluyendo pacientes con insuficiencia renal
Candesartán no se ha estudiado en niños con una tasa de filtración glomerular menor de 30 ml/min/1,73 m² (ver sección 2.2).

En niños que tengan una posible reducción del volumen intravascular (p. ej. pacientes tratados con diuréticos, especialmente aquellos con insuficiencia renal), el tratamiento con candesartán debe iniciarse bajo estrecha supervisión médica y debe considerarse la administración de una dosis inicial más baja (ver sección 2.2).

No utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el SRA (IECA, ARA II o Aliskireno), excepto en aquellos casos que se considere imprescindible. En estos casos, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial.

Advertencias especiales respecto a los excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1mmol de sodio (23mg) por tabletas, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Nuevas reacciones adversas

Tratamiento de la hipertensión arterial

Las reacciones adversas ocurridas durante los ensayos clínicos controlados fueron leves y transitorias. La incidencia global de reacciones adversas no mostró relación con la dosis o la edad. Los abandonos del tratamiento debidos a reacciones adversas fueron similares para candesartán cilexetilo (3,1%) y placebo (3,2%).

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En un análisis conjunto de los datos de los ensayos clínicos en pacientes hipertensos, las reacciones adversas con candesartán cilexetilo se definieron en base a una incidencia de reacciones adversas con candesartán cilexetilo al menos un 1% mayor que la incidencia observada con placebo. Según esta definición las reacciones adversas que se comunicaron con mayor frecuencia fueron mareo/vértigo, cefalea e infección respiratoria.

La siguiente tabla recoge las reacciones adversas comunicadas en los ensayos clínicos y en la experiencia post-comercialización.

Las frecuencias utilizadas en las tablas que aparecen a lo largo de la sección 2.8 son:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/100$) y muy raras ($< 1/10.000$).

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Infección respiratoria
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raras	Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy raras	Hiperpotasemia, hiponatremia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareo/vértigo, cefalea
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy Frecuentes	Tos
Trastornos gastrointestinales	Muy raras	Náuseas
	Frecuencia no conocida	Diarrea
Trastornos hepatobiliares	Muy raras	Aumento de las enzimas hepáticas, función hepática anormal o hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy raras	Angioedema, erupción, urticaria, prurito
	Frecuencia no conocida	Psoriasis y exacerbación de la psoriasis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy raras	Dolor de espalda, artralgia, mialgia
Trastornos renales y urinarios	Muy raras	Alteración renal, incluyendo insuficiencia renal en pacientes sensibles (ver sección 2.4)

Resultados analíticos

En general, no se ha observado que candesartán cilexetilo produzca alteraciones clínicamente importantes de los parámetros de laboratorio habituales. Al igual que con otros inhibidores del sistema renina- angiotensina-aldosterona, se han observado pequeños

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



descensos en la hemoglobina. Normalmente no es necesaria la monitorización rutinaria de los parámetros de laboratorio en pacientes que están tomando candesartán. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda la monitorización periódica de los niveles de potasio sérico y de creatinina.

Población pediátrica

Se monitorizó la seguridad de candesartán cilexetilo en 225 niños hipertensos y adolescentes, con edades de 6 a <18 años, durante un estudio de eficacia clínica de 4 semanas y otro estudio abierto de 1 año (ver sección 3.1). En casi todas las diferentes clasificaciones por órganos y sistemas, la frecuencia de las reacciones adversas en niños está en el rango de frecuentes/poco frecuentes. Mientras que la naturaleza y gravedad de las reacciones adversas son similares a las de los adultos (ver la tabla anterior), la frecuencia de todas las reacciones adversas son más elevadas en niños y adolescentes, particularmente en:

- Cefaleas, mareos, e infecciones del tracto respiratorio superior, son “muy frecuentes” (ej. $\geq 1/10$) en niños y frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) en adultos.
- Tos es “muy frecuente” (ej., $> 1/10$) en niños y muy rara ($< 1/10.000$) en adultos
- Prurito es “frecuente” (ej., $\geq 1/100$ a $< 1/10$) en niños y “muy rara” ($< 1/10.000$) en adultos.
- Hiperpotasemia, hiponatremia y función hepática anormal son “poco frecuentes” ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) en niños y muy raras ($< 1/10.000$) en adultos.
- Arritmia sinusal, nasofaringitis, fiebre son “frecuentes” (ej. $\geq 1/100$ a $< 1/10$) y dolor orofaríngeo es “muy frecuente” (ej. $\geq 1/10$) en niños pero no se han notificado en adultos. Sin embargo, éstos son temporales y enfermedades generalizadas en la infancia.

El perfil global de seguridad para candesartán cilexetilo en pacientes pediátricos no difiere significativamente del perfil de seguridad en adultos.

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca

El perfil de reacciones adversas de candesartán cilexetilo en pacientes con insuficiencia cardíaca es coherente con la farmacología del medicamento y el estado del paciente. En el programa de ensayos clínicos CHARM, en el que se comparó candesartán cilexetilo en dosis de hasta 32 mg (n=3.803) con placebo (n=3.796), el 21,0% del grupo de candesartán cilexetilo y el 16,1% del grupo placebo interrumpieron el tratamiento debido a acontecimientos adversos. Las reacciones adversas que se observaron con mayor frecuencia fueron hiperpotasemia, hipotensión y alteración renal. Estas reacciones fueron más frecuentes en pacientes mayores de 70 años, diabéticos, o sujetos que recibían otros

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



medicamentos que afectaban al sistema renina- angiotensina-aldosterona, en particular, inhibidores de la ECA y/o espironolactona.

La siguiente tabla recoge las reacciones adversas obtenidas de los ensayos clínicos y experiencia post- comercialización.

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raras	Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Hiperpotasemia
	Muy raras	Hiponatremia
Trastornos del sistema nervioso	Muy raras	Mareo, cefalea
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipotensión
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos	Muy raras	Tos
Trastornos gastrointestinales	Muy raras	Náuseas
	Frecuencia no conocida	Diarrea
Trastornos hepatobiliares	Muy raras	Aumento de las enzimas hepáticas, función hepática anormal o hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy raras	Angioedema, erupción, urticaria, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy raras	Dolor de espalda, artralgia, mialgia
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Alteración renal, incluyendo insuficiencia renal en pacientes susceptibles (ver sección 2.4)

Resultados analíticos:

Hiperpotasemia y alteración renal son frecuentes en pacientes tratados con candesartán para la indicación de insuficiencia cardíaca. Se recomienda el control periódico de los niveles séricos de creatinina y potasio (ver sección 2.4).

Nuevas interacciones

Los compuestos que han sido investigados en los estudios clínicos farmacocinéticos incluyen hidroclorotiazida, warfarina, digoxina, anticonceptivos orales (como etinilestradiol/levonorgestrel), glibenclamida, nifedipino y enalapril. No se han identificado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas para estos medicamentos.



El uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos (como heparina), pueden incrementar los niveles de potasio. Se deben monitorizar los niveles de potasio cuando se considere apropiado (ver sección 2.4).

Bloqueo dual del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona con ARA-II, IECA o aliskirén
Los datos de los estudios clínicos ha demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina- aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver las secciones 2.3, 2.4. y 3.1.).

Se han descrito aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y su toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA. Un efecto similar puede producirse con ARA- II. No se recomienda el uso de candesartán con litio. Si la combinación se considera necesaria, se recomienda un cuidadoso control de los niveles séricos de litio.

Cuando se administran ARA-II de forma concomitante con antiinflamatorios no esteroideos (como inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico (>3 g/día) y AINEs no selectivos) puede disminuir el efecto antihipertensivo.

Al igual que ocurre con los inhibidores de la ECA, el uso concomitante de ARA-II y AINEs, puede provocar un aumento del riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, y un aumento del potasio sérico, especialmente en pacientes con trastornos previos de la función renal. La combinación debe administrarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y se evaluará la necesidad de controlar la función renal tras el inicio del tratamiento concomitante y posteriormente, de forma periódica.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

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

3.1.9.20 VALSARTAN TABLETAS RECUBIERTAS X 80 MG

Expediente : 19965195

Radicado : 20211189786

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Fecha : 20/09/2021
Interesado : GENFAR S.A

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 80mg de valsartan

Forma farmacéutica: tableta recubierta
Indicaciones:

Tratamiento de la hipertension, insuficiencia cardiaca.

Contraindicaciones

Contraindicaciones, advertencias y precauciones: hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. La combinación de aliskireno con ieca y ara ii en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave o diabetes está contraindicada. Administrar con cautela en pacientes con insuficiencia renal, cirrosis y obstrucción biliar. Se debe tener especial cuidado cuando se administra a pacientes con insuficiencia hepática, embarazo y lactancia. No utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el sra (ieca, ara ii o aliskireno), excepto en aquellos casos que se considere imprescindible. En estos casos, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial. No se recomienda el uso de la terapia combinada de ieca con ara ii, en particular en pacientes con nefropatía diabética.

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 / posología
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión CO_VALSARTAN_TAB REC_80mg_PIL Fecha de revisión 09 de septiembre del 2021
- Información para prescribir versión CO_VALSARTAN_TAB REC_80mg_PI Fecha de revisión 09 de septiembre del 2021

Nueva dosificación

Posología

Hipertensión

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

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





La dosis de inicio recomendada de valsartan es de 80 mg una vez al día. El efecto antihipertensivo está sustancialmente presente en 2 semanas, y se alcanzan efectos máximos en 4 semanas. En algunos pacientes cuya presión arterial no se controle adecuadamente, la dosis puede incrementarse a 160 mg y a un máximo de 320 mg. Valsartan puede administrarse también con otros agentes antihipertensivos (ver secciones 2.3, 2.4, 2.5 y 3.1). La adición de un diurético como hidroclorotiazida, disminuirá todavía más la presión arterial en estos pacientes.

Infarto de miocardio reciente

En pacientes clínicamente estables, el tratamiento puede iniciarse a las 12 horas de un infarto de miocardio. Tras una dosis inicial de 20 mg dos veces al día, valsartan debe ajustarse a 40 mg, 80 mg y 160 mg dos veces al día en las semanas siguientes.

La dosis máxima de elección es 160 mg dos veces al día. En general, se recomienda que los pacientes alcancen un nivel de dosificación de 80 mg dos veces al día hacia las dos semanas después del inicio del tratamiento y que la dosis máxima de elección, 160 mg dos veces al día se alcance hacia los tres meses, en base a la tolerancia del paciente. Se debe considerar una reducción de la dosis si se produce hipotensión sintomática o alteración de la función renal.

Valsartan puede utilizarse en pacientes tratados con otras terapias para el post-infarto de miocardio, p.ej. trombolíticos, ácido acetilsalicílico, betabloqueantes, estatinas y diuréticos. No se recomienda la combinación con inhibidores de la ECA (ver secciones 2.4. y 3.1.).

La evaluación de los pacientes después de un infarto de miocardio debe incluir siempre una valoración de la función renal.

Insuficiencia cardiaca

La dosis de inicio recomendada de valsartan es de 40 mg dos veces al día. El ajuste de la dosis hasta 80 mg y 160 mg dos veces al día se realizará a intervalos de dos semanas como mínimo dependiendo de la tolerancia del paciente. Se debe considerar reducir la dosis de los diuréticos que se administren de forma concomitante. La dosis diaria máxima administrada en los ensayos clínicos es de 320 mg en dosis divididas.

Valsartan puede administrarse con otros tratamientos para la insuficiencia cardiaca. Sin embargo, no se recomienda la combinación triple de un inhibidor de la ECA, valsartan y un betabloqueante o un diurético ahorrador de potasio (ver secciones 2.4. y 3.1.). La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardiaca debe incluir siempre una valoración de la función renal.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se necesita ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia renal

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



No se necesita ningún ajuste de la dosis en pacientes adultos con un aclaramiento de creatinina > 10 ml/min (ver secciones 2.4 y 3.2).

Pacientes con insuficiencia hepática

Valsartan está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y en pacientes con colestasis (ver secciones 2.3, 2.4 y 3.2). En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada sin colestasis, la dosis de valsartán no debe superar los 80 mg.

Población pediátrica

Hipertensión en pediatría

Se recomienda administrar valsartan solución oral a niños y adolescentes que no puedan tragar las tabletas. La exposición sistémica y la concentración plasmática máxima de valsartan son aproximadamente 1,7 y 2,2 veces mayores con la solución que con las tabletas.

Niños y adolescentes de 6 a menos de 18 años de edad

Para valsartan tabletas, la dosis inicial es 40 mg una vez al día para niños que pesan menos de 35 kg y 80 mg una vez al día para los que pesan 35 kg o más. La dosis debe ajustarse en función de la respuesta obtenida sobre la presión arterial y la tolerabilidad. En relación a las dosis máximas estudiadas en los ensayos clínicos, ver la tabla que se muestra a continuación.

Dosis superiores a las enumeradas en la tabla no se han estudiado y por tanto no pueden recomendarse.

Peso	Dosis máxima de la tableta estudiada en los ensayos clínicos	
	≥ 18 kg a < 35 kg	80 mg
	≥ 35 kg a < 80 kg	160 mg
	≥ 80 kg a ≤ 160 kg	320 mg

En niños que ya hayan recibido valsartan antes de los seis años de edad, ver la posología para valsartan solución oral (Niños de 1 a menos de 6 años de edad).

Niños menores de 6 años de edad

En niños de 1 a 5 años de edad y en aquellos que tengan dificultad al tragar las tabletas, se recomienda valsartan solución oral. Los datos disponibles se presentan en las secciones 2.8, 3.1 y 3.2. No se ha establecido el perfil de seguridad y eficacia de valsartan en niños menores de 1 año de edad.

Uso en pacientes pediátricos de 6 a menos de 18 años de edad con insuficiencia renal

No se ha estudiado el uso en pacientes pediátricos con un aclaramiento de creatinina < 30 ml/min ni en pacientes pediátricos sometidos a diálisis, por ello valsartan no está recomendado en estos pacientes. No se requiere un ajuste de dosis en pacientes

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



pediátricos con un aclaramiento de creatinina >30 ml/min. Debe controlarse estrechamente la función renal y los niveles de potasio en suero (ver secciones 2.4 y 3.2).

Uso en pacientes pediátricos de 6 a menos de 18 años de edad con insuficiencia hepática
Al igual que en los adultos, valsartan está contraindicado en pacientes pediátricos con insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y en pacientes con colestasis (ver secciones 2.3, 2.4 y 3.2). En pacientes pediátricos con insuficiencia hepática de leve a moderada, se dispone de una limitada experiencia clínica con valsartan. En estos pacientes, la dosis de valsartan no debe exceder de 80 mg.

Insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio reciente en pediatría

Valsartan no está recomendado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca o el infarto de miocardio reciente en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Forma de administración

Valsartan puede tomarse con independencia de las comidas y debe administrarse con agua.

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. La combinación de aliskireno con IECA y ARA II en pacientes con insuficiencia renal moderada – grave o diabetes está contraindicada. Administrar con cautela en pacientes con insuficiencia renal, cirrosis y obstrucción biliar. Se debe tener especial cuidado cuando se administra a pacientes con insuficiencia hepática, embarazo y lactancia. No se recomienda el uso de la terapia combinada de IECA con ARA II, en particular en pacientes con nefropatía diabética.

Nuevas precauciones o advertencias

Hiperpotasemia

No se recomienda el uso concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros agentes que puedan aumentar los niveles de potasio (heparina, etc.). Debe realizarse oportunamente la monitorización de los niveles de potasio.

Insuficiencia renal

Actualmente no existe experiencia sobre la seguridad de uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 10 ml/min ni en pacientes sometidos a diálisis, por lo que valsartan debe utilizarse con precaución en estos pacientes. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes adultos con un aclaramiento de creatinina >10 ml/min (ver secciones 2.2 y 3.2).

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada sin colestasis, valsartan debe utilizarse con precaución (ver secciones 2.2 y 3.2).

Pacientes con depleción de sodio y/o volumen

Los pacientes con una depleción grave de sodio y/o volumen, como los que reciben dosis elevadas de diuréticos, pueden experimentar, en casos raros, una hipotensión sintomática después de comenzar el tratamiento con valsartan. La depleción de sodio y/o volumen deberá corregirse antes del tratamiento con valsartan; por ejemplo reduciendo la dosis del diurético.

Estenosis de la arteria renal

No se ha establecido la seguridad de valsartan en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis en pacientes con un único riñón.

La administración a corto plazo de valsartan a doce pacientes con hipertensión renovascular secundaria a estenosis unilateral de la arteria renal no indujo cambios significativos en la hemodinámica renal, la creatinina sérica ni el nitrógeno ureico en sangre (BUN). Sin embargo, dado que otros agentes que alteran el sistema renina-angiotensina pueden incrementar la urea en sangre y la creatinina sérica en los pacientes con estenosis unilateral de la arteria renal, se recomienda monitorizar la función renal cuando se trata a estos pacientes con valsartan.

Trasplante renal

Actualmente no existe experiencia sobre la seguridad de uso de valsartan en pacientes que hayan sufrido recientemente un trasplante renal.

Hiperaldosteronismo primario

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no deben ser tratados con valsartan ya que su sistema renina-angiotensina no está activado.

Estenosis valvular aórtica y mitral, miocardiopatía hipertrófica obstructiva

Como con todos los vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis aórtica o mitral, o con miocardiopatía hipertrófica obstructiva (MCHO).

Embarazo

No se debe iniciar ningún tratamiento con un Antagonista de los Receptores de la Angiotensina II (ARAI) durante el embarazo. Excepto que se considere esencial continuar el tratamiento con los ARAII, las pacientes que estén planificando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 2.3 y 2.6).

Infarto de miocardio reciente

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La combinación de captopril y valsartan no ha demostrado ningún beneficio clínico adicional; en cambio se observó un aumento del riesgo de acontecimientos adversos en comparación con el tratamiento con los respectivos principios activos en monoterapia (ver secciones 2.2 y 3.1.). Por lo tanto, no se recomienda la combinación de valsartan con un inhibidor de la ECA.

Se deberá tener cuidado cuando se inicie el tratamiento en pacientes después de un infarto de miocardio. La evaluación de los pacientes después de un infarto de miocardio deberá incluir siempre una valoración de la función renal (ver sección 2.2.). El uso de valsartan en pacientes después de un infarto de miocardio suele dar lugar a una cierta reducción de la presión arterial. No obstante, si se sigue la pauta posológica, normalmente no es necesario interrumpir el tratamiento por una hipotensión sintomática continuada (ver sección 4.2).

Insuficiencia cardíaca

El riesgo de reacciones adversas, en especial hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda), puede aumentar cuando se utiliza valsartan en combinación con un inhibidor de la ECA. En pacientes con insuficiencia cardíaca, la combinación triple de un inhibidor de la ECA, un betabloqueante y valsartan no ha demostrado ningún beneficio clínico (ver sección 3.1). Esta combinación aparentemente aumenta el riesgo de acontecimientos adversos, y en consecuencia no se recomienda. Tampoco se recomienda la triple combinación de un inhibidor de la ECA, un antagonista de los receptores de mineralocorticoides y valsartan. El uso de estas combinaciones se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y debe estar sujeto a una monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

Se deben tomar precauciones al iniciar el tratamiento en pacientes con insuficiencia cardíaca. La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca siempre debe incluir una valoración de la función renal (ver sección 2.2.).

El uso de valsartan en pacientes con insuficiencia cardíaca habitualmente provoca una cierta disminución de la presión arterial, pero por lo general no es necesario interrumpir el tratamiento por hipotensión sintomática continuada a condición de que se sigan las instrucciones de dosificación (ver sección 2.2).

En pacientes cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p.ej. pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave), el tratamiento con inhibidores de la ECA se ha asociado con oliguria y/o azotemia progresiva y en casos raros con insuficiencia renal aguda y/o muerte. Como valsartan es un antagonista de los receptores de la angiotensina II, no puede excluirse que el uso de valsartan pueda asociarse a un deterioro de la función renal.

Los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II no deben utilizarse en forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Antecedentes de angioedema

En pacientes tratados con valsartan se ha notificado angioedema, incluyendo hinchazón de la laringe y glotis, que causa una obstrucción de las vías respiratorias y/o hinchazón de la cara, labios, faringe y/o lengua. Algunos de estos pacientes experimentaron previamente angioedema con otros fármacos, incluyendo inhibidores de la ECA. La administración de valsartan debe interrumpirse inmediatamente en pacientes que desarrollen angioedema y valsartan no debe volver a administrarse en estos pacientes (ver sección 2.8).

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II o aliskireno aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia, y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). Como consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II o aliskireno (ver secciones 2.5 y 3.1).

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

Los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II no deben utilizarse en forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

Población pediátrica Insuficiencia renal

No se ha estudiado el uso en pacientes pediátricos con un aclaramiento de creatinina <30 ml/min ni en pacientes pediátricos sometidos a diálisis, por ello valsartan no está recomendado en estos pacientes. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes pediátricos con un aclaramiento de creatinina >30 ml/min (ver secciones 2.2 y 3.2). Durante el tratamiento con valsartan debe controlarse estrechamente la función renal y los niveles de potasio en suero. Esto particularmente aplica cuando valsartan se administra en presencia de otras condiciones (fiebre, deshidratación) que pueden deteriorar la función renal.

Insuficiencia hepática

Al igual que en los adultos, valsartan está contraindicado en pacientes pediátricos con insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y en pacientes con colestasis (ver secciones 2.3 y 3.2). En pacientes pediátricos con insuficiencia hepática de leve a moderada, se dispone de una limitada experiencia clínica con valsartan. En estos pacientes, la dosis de valsartan no debe exceder de 80 mg.

No utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el SRA (IECA, ARA II o Aliskireno), excepto en aquellos casos que se considere imprescindible. En estos casos, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Nuevas reacciones adversas

En ensayos clínicos controlados en pacientes adultos con hipertensión, la incidencia total de reacciones adversas al medicamento (RAMs) fue comparable a la del placebo y acorde con la farmacología de valsartan. La incidencia de RAs no pareció estar relacionada con la dosis ni con la duración del tratamiento y tampoco mostró asociación alguna con el sexo, la edad o la raza. Las RAs notificadas en los ensayos clínicos, experiencia post-comercialización y datos de laboratorio se enumeran a continuación, clasificadas por órganos y sistemas.

Reacciones adversas al medicamento

Las reacciones adversas al medicamento se han clasificado en función de la frecuencia, con las más frecuentes primero, según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Para todas las RAMs notificadas en la experiencia post-comercialización y en los datos de laboratorio, no es posible aplicar ninguna frecuencia, y por tanto, se mencionan con una “frecuencia no conocida”.

- Hipertensión



Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuencia no conocida	Disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito, neutropenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuencia no conocida	Hipersensibilidad incluyendo enfermedad del suero
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuencia no conocida	Aumento del potasio sérico, hiponatremia
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes	Vértigo
Trastornos vasculares	
Frecuencia no conocida	Vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes	Tos
Trastornos gastrointestinales	
Poco frecuentes	Dolor abdominal
Trastornos hepatobiliares	
Frecuencia no conocida	Elevación de los valores de la función hepática, incluyendo aumento de la bilirrubina sérica
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuencia no conocida	Angioedema, dermatitis bullosa, erupción cutánea, prurito, psoriasis y exacerbación de la psoriasis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuencia no conocida	Mialgia
Trastornos renales y urinarios	
Frecuencia no conocida	Insuficiencia y deterioro renal, elevación de la creatinina sérica
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Poco frecuentes	Fatiga

Población pediátrica

Hipertensión

El efecto antihipertensivo de valsartan se ha evaluado en dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego (cada uno de ellos seguido por un periodo de extensión o de ensayo) y un ensayo abierto. Estos ensayos incluyeron 711 pacientes pediátricos de 6 a menos de 18 años de edad con y sin enfermedad renal crónica (ERC), de los cuales 560 pacientes recibieron valsartan. Exceptuando trastornos gastrointestinales aislados (tales como dolor abdominal, náuseas, vómitos) y mareos, no se han identificado diferencias relevantes respecto al tipo, frecuencia y gravedad de las reacciones adversas entre el perfil de seguridad de los pacientes pediátricos de 6 a menos de 18 años de edad y el notificado con anterioridad para pacientes adultos.

La evaluación neurocognitiva y del desarrollo de los pacientes de 6 a 16 años de edad en general no mostró ningún impacto adverso clínicamente relevante tras el tratamiento de hasta un año con valsartan.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Se llevó a cabo un análisis combinado de 560 pacientes pediátricos hipertensos (edad 6-17 años) en tratamiento con valsartan en monoterapia [n=483] o una terapia combinada de antihipertensivos que incluía valsartan [n=77]. De los 560 pacientes, 85 (15,2%) tenía ERC (FG basal <90 ml/min/1,73m²). En total 45 (8,0%) de los pacientes discontinuó el ensayo debido a reacciones adversas. Un total de 111 (19,8%) pacientes experimentaron alguna reacción adversa (RAM), siendo las más frecuentes cefalea (5,4%), mareos (2,3%) e hiperpotasemia (2,3%). En los pacientes con ERC, las reacciones adversas más frecuentes fueron hiperpotasemia (12,9%), cefalea (7,1%), aumento de creatinina en sangre (5,9%) e hipotensión (4,7%). En pacientes sin ERC, las reacciones adversas más frecuentes fueron cefalea (5,1%) y mareos (2,7%). Se observaron RAMs más frecuentemente en pacientes que recibieron valsartan en combinación con otra medicación antihipertensiva que en los que recibieron solo valsartan.

El efecto antihipertensivo de valsartan en niños de 1 a menos de 6 años de edad se ha evaluado en tres ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego (cada uno seguido de un periodo de extensión). En el primer estudio en 90 niños de 1 a menos de 6 años de edad, se observaron dos muertes y casos aislados de marcadas elevaciones de las transaminasas hepáticas. Estos casos se presentaron en una población con comorbilidades importantes. No se ha establecido una relación causal con valsartan. En dos estudios posteriores en los que se aleatorizaron 202 niños de 1 a menos de 6 años de edad, no se produjeron elevaciones significativas de las transaminasas hepáticas o muertes, con el tratamiento con valsartan.

En un análisis combinado de dos estudios posteriores en 202 niños hipertensos (de 1 a menos de 6 edad), todos los pacientes recibieron valsartan en monoterapia en los periodos a doble ciego (excluyendo el periodo de retirada del placebo). De éstos, 186 pacientes continuaron en el estudio de extensión o en la fase abierta. De los 202 pacientes, 33 (16,3%) tuvieron ERC (FG basal <90 ml/min). En el periodo a doble ciego, dos pacientes (1%) discontinuaron debido a un acontecimiento adverso y en la fase abierta o el periodo de extensión cuatro pacientes (2,1%) discontinuaron debido a un acontecimiento adverso. En el periodo a doble ciego, 13 (7,0%) pacientes experimentaron al menos una RAM. Las RAMs más frecuentes fueron vómitos n=3 (1,6%) y diarrea n=2 (1,1%). Hubo una RAM (diarrea) en el grupo ERC. En la fase abierta, 5,4% pacientes (10/186) tuvieron al menos una RAM. La RAM más frecuente fue disminución del apetito que se notificó en dos pacientes (1,1%). Tanto en el periodo a doble ciego como en la fase abierta se notificó hiperpotasemia en un paciente de cada periodo. No hubo casos de hipotensión o mareos en el periodo doble ciego ni en la fase abierta.

La hiperpotasemia se observó con más frecuencia en niños y adolescentes de 1 a menos de 18 años de edad con enfermedad renal crónica subyacente (ERC). El riesgo de hiperpotasemia puede ser mayor en niños de 1 a 5 años de edad en comparación con niños de 6 a menos de 18 años de edad.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



El perfil de seguridad observado en estudios clínicos controlados en pacientes adultos después de un infarto de miocardio y/o con insuficiencia cardiaca es diferente del perfil general de seguridad observado en pacientes hipertensos. Esto puede tener relación con la enfermedad subyacente de los pacientes. Las RAs que tuvieron lugar en pacientes adultos tras un infarto de miocardio y/o en pacientes con insuficiencia cardiaca se enumeran a continuación:

- Después de un infarto de miocardio y/o con insuficiencia cardiaca (estudiado solamente en pacientes adultos)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuencia no conocida	Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuencia no conocida	Hipersensibilidad incluyendo enfermedad del suero
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Poco frecuentes	Hiperpotasemia
Frecuencia no conocida	Aumento del potasio sérico, hiponatremia
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Mareos, mareo postural
Poco frecuentes	Síncope, cefalea
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes	Vértigo
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes	Insuficiencia cardiaca
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Hipotensión, hipotensión ortostática
Frecuencia no conocida	Vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes	Tos

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Trastornos gastrointestinales	
Poco frecuentes	Náuseas, diarrea
Trastornos hepatobiliares	
Frecuencia no conocida	Elevación de los valores de la función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuentes	Angioedema
Frecuencia no conocida	Dermatitis bullosa, erupción cutánea, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuencia no conocida	Mialgia
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	Insuficiencia y deterioro renal
Poco frecuentes	Insuficiencia renal aguda, elevación de la creatinina sérica
Frecuencia no conocida	Aumento del nitrógeno ureico en sangre
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Poco frecuentes	Astenia, fatiga

Nuevas interacciones

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) con ARAII, inhibidores de la ECA o aliskireno

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II o aliskireno se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver secciones 2.3, 2.4 y 3.1).

Uso concomitante no recomendado Litio

Se han notificado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y de la toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas del receptor de la angiotensina II, incluyendo Valsartan. Si la combinación resulta necesaria, se recomienda una monitorización exhaustiva de los niveles séricos de litio. Si se utiliza también un diurético, el riesgo de toxicidad por litio puede presumiblemente aumentar aún más.

Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio y otras sustancias que puedan aumentar los niveles de potasio

Si se considera necesario el uso de un medicamento que afecte a los niveles de potasio en combinación con valsartan, se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de potasio.

Precauciones necesarias con el uso concomitante

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico (> 3 g/día) y AINEs no selectivos

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Cuando se administran antagonistas de la angiotensina II concomitantemente con AINEs, puede atenuarse el efecto antihipertensivo. Asimismo, la administración concomitante de antagonistas de la angiotensina II y AINEs puede aumentar el riesgo de empeoramiento de la función renal y un aumento del potasio sérico. Por ello, se recomienda monitorizar la función renal al inicio del tratamiento, así como una adecuada hidratación del paciente.

Transportadores

Datos de estudios in vitro indican que valsartan es un sustrato del transportador de recaptación hepático OATP1B1/OATP1B3 y del transportador de eflujo hepático MRP2. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo. La administración concomitante de inhibidores del transportador de recaptación (p. ej. rifampicina, ciclosporina) o del transportador de eflujo (p. ej. ritonavir) pueden aumentar la exposición sistémica a valsartan. Proceder con el debido cuidado al iniciar o finalizar un tratamiento concomitante con estos fármacos.

Otros

En estudios de interacción farmacológica con valsartan, no se han hallado interacciones clínicamente significativas entre valsartan y cualquiera de las siguientes sustancias: cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipino y glibenclamida.

Población pediátrica

En la hipertensión en niños y adolescentes, donde son frecuentes anomalías renales subyacentes, se recomienda precaución con el uso concomitante de valsartan y otras sustancias que inhiben el sistema renina angiotensina aldosterona, el cual puede aumentar los niveles de potasio en suero. Debe controlarse cuidadosamente la función renal y el potasio en suero.

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

3.1.9.21 CANDESARTAN TABLETAS 8 MG

Expediente : 19932060
Radicado : 20211189793
Fecha : 20/09/2021
Interesado : GENFAR S.A

Composición:

Cada tableta contiene 8mg de candesartan cilexetilo

Forma farmacéutica: tableta

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Indicaciones:

Tratamiento de la hipertensión

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a alguno de los componentes. Embarazo y lactancia. No debe emplearse durante el embarazo debido a los posibles efectos sobre el feto. En el caso en el que el tratamiento se considere esencial, la lactancia debe interrumpirse. Estenosis de la arteria renal, reducción del volumen intravascular, uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio.

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 / posología
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión CO_CO_CANDESARTAN_TAB REC_8mg_PIL Fecha de revisión 09 de septiembre de 2021
- Información para prescribir versión CO_CO_CANDESARTAN_TAB REC_8mg_PI Fecha de revisión 09 de septiembre de 2021

Nueva dosificación

Posología

Posología en hipertensión

La dosis inicial recomendada y la dosis normal de mantenimiento es de 8 mg una vez al día. La mayor parte del efecto antihipertensivo se alcanza en 4 semanas. En aquellos pacientes en los que la presión arterial no se controle adecuadamente, la dosis puede aumentarse a 16 mg una vez al día y hasta un máximo de 32 mg una vez al día. La terapia deberá ajustarse de acuerdo con la respuesta de la presión arterial.

Candesartán se puede administrar junto con otros agentes antihipertensivos (ver secciones 2.3, 2.4, 2.5 y 3.1). Se ha demostrado que la adición de hidroclorotiazida tiene un efecto antihipertensivo aditivo con varias dosis de Candesartán.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario un ajuste inicial de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con reducción del volumen intravascular

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Se puede considerar una dosis inicial de 4 mg en pacientes con riesgo de hipotensión, tales como pacientes con una posible reducción del volumen intravascular (ver sección 2.4).

Insuficiencia renal

En pacientes que presentan una alteración de la función renal, incluidos pacientes sometidos a hemodiálisis, la dosis inicial es de 4 mg. La dosis debe ir ajustándose de acuerdo a la respuesta. Se dispone de experiencia limitada en pacientes con insuficiencia renal muy grave o terminal (Cl creatinina < 15 ml/min) (ver sección 2.4)

Insuficiencia hepática

En pacientes que presentan una alteración de la función hepática de carácter leve a moderado se recomienda una dosis inicial de 4 mg una vez al día. La dosis deberá ajustarse de acuerdo a la respuesta.

Candesartán está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave y/o colestasis (ver secciones 2.3 y 3.2)

Pacientes de raza negra

El efecto antihipertensivo de candesartán es menor en pacientes de raza negra que en pacientes de otras razas. Por tanto, en pacientes de raza negra puede ser necesario, con más frecuencia que en pacientes de otras razas, aumentar la dosis de candesartán y de los tratamientos concomitantes para controlar la presión arterial (ver sección 3.1).

Población Pediátrica

Niños y adolescentes de 6 a < 18 años:

La dosis recomendada inicial es de 4 mg una vez al día.

- En pacientes que pesan < 50 kg: En pacientes cuya presión arterial no esté controlada adecuadamente, la dosis se puede aumentar hasta un máximo de 8 mg una vez al día.
- En pacientes que pesan $\geq$ 50 kg: En pacientes cuya presión arterial no esté controlada adecuadamente, la dosis se puede aumentar a 8 mg una vez al día, y después a 16 mg una vez al día si fuera necesario (ver sección 3.1).

No se han estudiado dosis superiores a 32 mg en pacientes pediátricos.

El efecto antihipertensivo se alcanza mayoritariamente en 4 semanas.

En niños que tengan una posible reducción del volumen intravascular (p.ej. pacientes tratados con diuréticos, especialmente aquellos con insuficiencia renal), el tratamiento con Candesartán debe iniciarse bajo estrecha supervisión médica y debe considerarse la administración de una dosis inicial más baja que la dosis inicial general antes mencionada (ver sección 2.4).

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Candesartán no se ha estudiado en niños con una tasa de filtración glomerular menor de 30 ml/min/1,73 m² (ver sección 2.4).

Pacientes pediátricos de raza negra

El efecto antihipertensivo de candesartán es menos pronunciado en pacientes de raza negra que en pacientes de otras razas (ver sección 3.1).

Niños menores de 1 año a < 6 años

- No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños de 1 a < 6 años de edad. Los datos disponibles actualmente se describen en la sección 3.1 pero no se puede hacer una recomendación sobre la posología.
- Candesartán está contraindicado en niños menores de 1 año (ver sección 2.3).

Posología en insuficiencia cardíaca

La dosis inicial habitualmente recomendada de Candesartán es de 4 mg una vez al día. El aumento de dosis hasta 32 mg una vez al día (dosis máxima) o hasta la dosis máxima tolerada debe realizarse doblando la dosis a intervalos de al menos 2 semanas (ver sección 2.4). La evaluación de pacientes con insuficiencia cardíaca siempre debe incluir la valoración de la función renal incluyendo la monitorización de la creatinina y el potasio séricos.

Candesartán se puede administrar junto con otros tratamientos para la insuficiencia cardíaca, incluyendo inhibidores de la ECA, beta-bloqueantes, diuréticos y digitálicos o una combinación de estos. Candesartán se puede administrar de forma conjunta con inhibidores de la ECA en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática a pesar del tratamiento óptimo, cuando el paciente no tolera los antagonistas de los receptores mineralocorticoides. No se recomienda la combinación de un IECA, un diurético ahorrador de potasio y Candesartán, y solamente se debe considerar tras una cuidadosa evaluación de los beneficios y los riesgos potenciales (ver secciones 2.4, 2.8 y 3.1).

Poblaciones especiales de pacientes

No es necesario un ajuste inicial de la dosis en pacientes de edad avanzada o en pacientes con reducción del volumen intravascular, con insuficiencia renal o con insuficiencia hepática leve a moderada.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Candesartán en niños desde el nacimiento hasta los 18 años, para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. No hay datos disponibles.

Forma de administración

Vía oral.

Candesartán se tomará una vez al día con o sin comida. La biodisponibilidad de candesartán no se ve afectada por los alimentos.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Nuevas contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 2.4 y 2.6).
- Insuficiencia hepática grave y/o colestasis.
- La combinación de Aliskireno con IECA o ARA II en pacientes con insuficiencia renal moderada - grave o diabetes está contraindicada.
- Niños por debajo de 1 año de edad (ver sección 3.3).

Nuevas precauciones o advertencias

Insuficiencia renal

Al igual que con otros agentes inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, cabe esperar que se produzcan cambios en la función renal en pacientes sensibles tratados con candesartán.

Cuando candesartán se administre a pacientes hipertensos con insuficiencia renal, se recomienda la realización de controles periódicos de los niveles de potasio y de creatinina séricos. Se dispone de una experiencia limitada en pacientes con insuficiencia renal muy grave o terminal (Cl creatinina < 15 ml/min.). En estos pacientes candesartán debe ser cuidadosamente ajustado con una minuciosa monitorización de la presión arterial.

La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca debe incluir controles periódicos de la función renal, especialmente en ancianos a partir de 75 años de edad y pacientes con la función renal alterada.

Durante el ajuste de la dosis de candesartán, se recomienda realizar de controles periódicos de los niveles séricos de potasio y de creatinina. En los ensayos clínicos en insuficiencia cardíaca no se incluyeron pacientes con niveles de creatinina sérica >265 $\mu\text{mol/l}$ (>3 mg/dl).

Tratamiento concomitante con un inhibidor de la ECA en insuficiencia cardíaca

El riesgo de reacciones adversas, en especial hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda), puede aumentar cuando se emplea candesartán en combinación con un inhibidor de la ECA (ver sección 2.8). Tampoco se recomienda la triple combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un antagonista de los receptores mineralocorticoides y candesartán. El uso de estas combinaciones se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeto a una monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). Como consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén (ver secciones 2.5 y 3.1.).

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo deberá llevarse a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

Los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II no deben utilizarse de forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

Hemodiálisis

Durante la diálisis la presión arterial puede ser especialmente sensible al bloqueo de los receptores AT1 como resultado de la reducción del volumen plasmático y la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por lo tanto, debe ajustarse cuidadosamente la dosis de candesartán mediante una monitorización minuciosa de la presión arterial en pacientes sometidos a hemodiálisis.

Estenosis de la arteria renal

Los medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, incluyendo los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II), pueden incrementar la urea sanguínea y la creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis unilateral en caso de riñón único.

Trasplantados renales

La evidencia clínica en relación al uso de candesartán en pacientes sometidos a un trasplante renal es limitada.

Hipotensión

En pacientes con insuficiencia cardíaca puede producirse hipotensión durante el tratamiento con candesartán. También puede producirse en pacientes hipertensos con una reducción del volumen intravascular, por ejemplo, en aquellos que reciben altas dosis de diuréticos.

Debe tenerse precaución al iniciar el tratamiento e intentar corregir la hipovolemia.

Anestesia y cirugía

En los pacientes tratados con antagonistas de la angiotensina II, puede aparecer hipotensión durante la anestesia y la cirugía debido al bloqueo del sistema renina-angiotensina. Muy raramente, la hipotensión puede ser tan grave como para requerir la administración de fluidos intravenosos y/o vasopresores.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Estenosis aórtica y de la válvula mitral (cardiomiopatía hipertrófica obstructiva)

Al igual que con otros vasodilatadores, debe tenerse especial precaución en pacientes con estenosis aórtica o de la válvula mitral hemodinámicamente importante, o con cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

Hiperaldosteronismo primario

Generalmente, los pacientes con hiperaldosteronismo primario no responden a medicamentos antihipertensivos que actúan mediante la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por ello, no se recomienda el uso de candesartán en esta población.

Hiperpotasemia

El uso concomitante de candesartán y diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que puedan causar un aumento de los niveles de potasio (como la heparina, cotrimoxazol también conocido como trimetoprima/sulfametoxazol) pueden dar lugar a un incremento del potasio sérico en pacientes hipertensos. Se deben monitorizar los niveles de potasio cuando se estime apropiado.

En pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con candesartán puede producirse hiperpotasemia. Se recomienda una monitorización regular del potasio sérico.

No se recomienda la combinación de candesartán con inhibidores de la ECA, diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo espironolactona) y candesartán, y sólo debe considerarse después de una cuidadosa evaluación de los beneficios y los riesgos potenciales.

General

En pacientes en los que el tono vascular y la función renal dependan predominantemente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p.ej. pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con otros medicamentos que afectan este sistema se ha asociado a hipotensión aguda, azotemia, oliguria, o raramente, insuficiencia renal aguda. La posibilidad de efectos similares no puede excluirse con ARA-II. Al igual que otros agentes antihipertensivos, un descenso excesivo de la tensión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular isquémica puede provocar infarto de miocardio o ictus.

El efecto antihipertensivo de candesartán puede verse potenciado por otros medicamentos que puedan disminuir la presión arterial, en caso de prescribirse como antihipertensivos o para otras indicaciones.

Embarazo

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



No se debe iniciar ningún tratamiento con Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARA-II) durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los ARA-II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARA-II, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 2.3 y 2.6).

En pacientes post-menarquía, la posibilidad de embarazo se debe evaluar regularmente. Se debe proporcionar una información apropiada y/o tomar acciones para prevenir el riesgo de exposición durante el embarazo (ver secciones 2.3 y 2.6).

Uso en pacientes pediátricos, incluyendo pacientes con insuficiencia renal
Candesartán no se ha estudiado en niños con una tasa de filtración glomerular menor de 30 ml/min/1,73 m² (ver sección 2.2).

En niños que tengan una posible reducción del volumen intravascular (p. ej. pacientes tratados con diuréticos, especialmente aquellos con insuficiencia renal), el tratamiento con candesartán debe iniciarse bajo estrecha supervisión médica y debe considerarse la administración de una dosis inicial más baja (ver sección 2.2).

No utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el SRA (IECA, ARA II o Aliskireno), excepto en aquellos casos que se considere imprescindible. En estos casos, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial.

Advertencias especiales respecto a los excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1mmol de sodio (23mg) por tabletas, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Nuevas reacciones adversas

Tratamiento de la hipertensión arterial

Las reacciones adversas ocurridas durante los ensayos clínicos controlados fueron leves y transitorias. La incidencia global de reacciones adversas no mostró relación con la dosis o la edad. Los abandonos del tratamiento debidos a reacciones adversas fueron similares para candesartán cilexetilo (3,1%) y placebo (3,2%).

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En un análisis conjunto de los datos de los ensayos clínicos en pacientes hipertensos, las reacciones adversas con candesartán cilexetilo se definieron en base a una incidencia de reacciones adversas con candesartán cilexetilo al menos un 1% mayor que la incidencia observada con placebo. Según esta definición las reacciones adversas que se comunicaron con mayor frecuencia fueron mareo/vértigo, cefalea e infección respiratoria.

La siguiente tabla recoge las reacciones adversas comunicadas en los ensayos clínicos y en la experiencia post-comercialización.

Las frecuencias utilizadas en las tablas que aparecen a lo largo de la sección 2.8 son:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/100$) y muy raras ($< 1/10.000$).

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Infección respiratoria
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raras	Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy raras	Hiperpotasemia, hiponatremia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareo/vértigo, cefalea
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy Frecuentes	Tos
Trastornos gastrointestinales	Muy raras	Náuseas
	Frecuencia no conocida	Diarrea
Trastornos hepato biliares	Muy raras	Aumento de las enzimas hepáticas, función hepática anormal o hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy raras	Angioedema, erupción, urticaria, prurito
	Frecuencia no conocida	Psoriasis y exacerbación de la psoriasis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy raras	Dolor de espalda, artralgia, mialgia
Trastornos renales y urinarios	Muy raras	Alteración renal, incluyendo insuficiencia renal en pacientes sensibles (ver sección 2.4)

Resultados analíticos

En general, no se ha observado que candesartán cilexetilo produzca alteraciones clínicamente importantes de los parámetros de laboratorio habituales. Al igual que con otros inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se han observado pequeños descensos en la hemoglobina. Normalmente no es necesaria la monitorización rutinaria de



los parámetros de laboratorio en pacientes que están tomando candesartán. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda la monitorización periódica de los niveles de potasio sérico y de creatinina.

Población pediátrica

Se monitorizó la seguridad de candesartán cilexetilo en 225 niños hipertensos y adolescentes, con edades de 6 a <18 años, durante un estudio de eficacia clínica de 4 semanas y otro estudio abierto de 1 año (ver sección 3.1). En casi todas las diferentes clasificaciones por órganos y sistemas, la frecuencia de las reacciones adversas en niños está en el rango de frecuentes/poco frecuentes. Mientras que la naturaleza y gravedad de las reacciones adversas son similares a las de los adultos (ver la tabla anterior), la frecuencia de todas las reacciones adversas son más elevadas en niños y adolescentes, particularmente en:

- Cefaleas, mareos, e infecciones del tracto respiratorio superior, son “muy frecuentes” (ej. $\geq 1/10$) en niños y frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) en adultos.
- Tos es “muy frecuente” (ej., $> 1/10$) en niños y muy rara ($< 1/10.000$) en adultos
- Prurito es “frecuente” (ej., $\geq 1/100$ a $< 1/10$) en niños y “muy rara” ($< 1/10.000$) en adultos.
- Hiperpotasemia, hiponatremia y función hepática anormal son “poco frecuentes” ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) en niños y muy raras ($< 1/10.000$) en adultos.
- Arritmia sinusal, nasofaringitis, fiebre son “frecuentes” (ej. $\geq 1/100$ a $< 1/10$) y dolor orofaríngeo es “muy frecuente” (ej. $\geq 1/10$) en niños pero no se han notificado en adultos. Sin embargo, éstos son temporales y enfermedades generalizadas en la infancia.

El perfil global de seguridad para candesartan cilexetilo en pacientes pediátricos no difiere significativamente del perfil de seguridad en adultos.

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca

El perfil de reacciones adversas de candesartán cilexetilo en pacientes con insuficiencia cardíaca es coherente con la farmacología del medicamento y el estado del paciente. En el programa de ensayos clínicos CHARM, en el que se comparó candesartán cilexetilo en dosis de hasta 32 mg ($n=3.803$) con placebo ($n=3.796$), el 21,0% del grupo de candesartán cilexetilo y el 16,1% del grupo placebo interrumpieron el tratamiento debido a acontecimientos adversos. Las reacciones adversas que se observaron con mayor frecuencia fueron hiperpotasemia, hipotensión y alteración renal. Estas reacciones fueron más frecuentes en pacientes mayores de 70 años, diabéticos, o sujetos que recibían otros medicamentos que afectaban al sistema renina-angiotensina-aldosterona, en particular, inhibidores de la ECA y/o espironolactona.

La siguiente tabla recoge las reacciones adversas obtenidas de los ensayos clínicos y experiencia post- comercialización.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raras	Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Hiperpotasemia
	Muy raras	Hiponatremia
Trastornos del sistema nervioso	Muy raras	Mareo, cefalea
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipotensión
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos	Muy raras	Tos
Trastornos gastrointestinales	Muy raras	Náuseas
	Frecuencia no conocida	Diarrea
Trastornos hepatobiliares	Muy raras	Aumento de las enzimas hepáticas, función hepática anormal o hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy raras	Angioedema, erupción, urticaria, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy raras	Dolor de espalda, artralgia, mialgia
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Alteración renal, incluyendo insuficiencia renal en pacientes susceptibles (ver sección 2.4)

Resultados analíticos:

Hiperpotasemia y alteración renal son frecuentes en pacientes tratados con candesartán para la indicación de insuficiencia cardíaca. Se recomienda el control periódico de los niveles séricos de creatinina y potasio (ver sección 2.4).

Nuevas interacciones

Los compuestos que han sido investigados en los estudios clínicos farmacocinéticos incluyen hidroclorotiazida, warfarina, digoxina, anticonceptivos orales (como etinilestradiol/levonorgestrel), glibenclamida, nifedipino y enalapril. No se han identificado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas para estos medicamentos.

El uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos (como heparina), pueden incrementar los niveles de potasio. Se deben monitorizar los niveles de potasio cuando se considere apropiado (ver sección 2.4). Bloqueo dual del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona con ARA-II, IECA o aliskirén

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Los datos de los estudios clínicos ha demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina- aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver las secciones 2.3, 2.4. y 3.1.).

Se han descrito aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y su toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA. Un efecto similar puede producirse con ARA-II. No se recomienda el uso de candesartán con litio. Si la combinación se considera necesaria, se recomienda un cuidadoso control de los niveles séricos de litio.

Cuando se administran ARA-II de forma concomitante con antiinflamatorios no esteroideos (como inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico (>3 g/día) y AINEs no selectivos) puede disminuir el efecto antihipertensivo.

Al igual que ocurre con los inhibidores de la ECA, el uso concomitante de ARA-II y AINEs, puede provocar un aumento del riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, y un aumento del potasio sérico, especialmente en pacientes con trastornos previos de la función renal. La combinación debe administrarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y se evaluará la necesidad de controlar la función renal tras el inicio del tratamiento concomitante y posteriormente, de forma periódica.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

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

3.1.9.22 TELMISARTAN TABLETAS 80 MG

Expediente : 20059586
Radicado : 20211189802
Fecha : 20/09/2021
Interesado : GENFAR S.A

Composición:
Cada tableta contiene 80mg de telmisartan

Forma farmacéutica: tableta

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Indicaciones:

Tratamiento de la hipertensión esencial

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Embarazo. Lactancia. Obstrucción biliar. Insuficiencia hepática grave. Menores de 18 años. La combinación de aliskireno con ieca o araii (telmisartán) en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave o diabetes está contraindicada. (índice de filtrado glomerular $\geq 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$). Hipertensión renovascular, hiperaldosteronismo primario. Está contraindicado en los casos de afecciones hereditarias raras que pueden presentar incompatibilidad con un o más excipientes del producto.

Advertencias y precauciones especiales:

Embarazo: los antagonistas del receptor de la angiotensina ii no se deben administrar como tratamiento inicial durante el embarazo. A menos que el tratamiento continuo con antagonistas del receptor de la angiotensina ii se considere esencial, la paciente que prevé quedar embarazada debe cambiar por tratamientos antihipertensivos alternativos para los cuales se haya establecido el perfil de seguridad durante el embarazo. Cuando se diagnostica el embarazo, se debe interrumpir de inmediato el tratamiento con antagonistas del receptor de la angiotensina ii y, de ser necesario, empezar un tratamiento alternativo.

Hipertensión renovascular: se produce un aumento del riesgo de hipotensión arterial grave e insuficiencia renal cuando los pacientes que presentan estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un riñón funcional único son tratados con fármacos que afectan el sistema renina - angiotensina - aldosterona.

Insuficiencia renal y trasplante de riñón: cuando se administra telmisartán a pacientes con insuficiencia renal se recomienda monitorear periódicamente el nivel sérico de potasio y creatinina. No se han hecho estudios clínicos con telmisartán en pacientes con trasplante reciente de riñón. Hipovolemia intravascular: en los pacientes que presentan disminución del volumen plasmático o de la concentración de sodio en plasma debido a tratamiento diurético intensivo, dieta restringida en sal, diarrea o vómitos, pueden presentarse síntomas de hipotensión arterial, especialmente después de la primera dosis. Estos trastornos, particularmente la disminución del volumen plasmático o de la concentración de sodio en plasma, se deben corregir antes de empezar el tratamiento con telmisartán.

Bloqueo dual del sistema renina - angiotensina - aldosterona: se han descrito cambios en la función renal (insuficiencia renal aguda) en individuos con sensibilidad como resultado de la inhibición del sistema renina - angiotensina - aldosterona, especialmente si se combinan fármacos que afecten este sistema. El bloqueo dual del sistema renina - angiotensina - aldosterona (por ej., por agregado de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina ii (ieca), o aliskireno el inhibidor directo de renina, a un antagonista del receptor de la angiotensina ii) se debe limitar a cada caso en particular, con monitoreo de la función renal.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



No utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el sra (ieca, ara ii o aliskireno), excepto en aquellos casos que se considere imprescindible. En estos casos, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial.

No se recomienda el uso de la terapia combinada de ieca con ara ii, en particular en pacientes con nefropatía diabética.

Otros trastornos que cursan con estimulación del sistema renina - angiotensina - aldosterona.

En los pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen predominantemente de la actividad del sistema renina - angiotensina - aldosterona (por ej., pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, como estenosis de la arteria renal), el tratamiento con fármacos que afectan este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, hiperazoemia, oliguria e insuficiencia renal aguda poco frecuente.

Aldosteronismo primario: el paciente con aldosteronismo primario generalmente no responde a los medicamentos antihipertensivos que actúan inhibiendo el sistema renina - angiotensina. Por ello, en este caso no se recomienda la administración de telmisartán.

Estenosis aórtica y de válvula mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva: de la misma manera como se actúa con otros vasodilatadores, se indica especial precaución con el paciente que tiene estos trastornos.

Hiperkalemia: durante el tratamiento con medicamentos que afectan el sistema renina - angiotensina - aldosterona podría presentarse hiperkalemia, especialmente en presencia de insuficiencia renal o insuficiencia cardíaca. Se recomienda monitoreo del nivel sérico del potasio en los pacientes de riesgo. Tomando en cuenta la experiencia con los fármacos que afectan al sistema renina - angiotensina, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos potásicos de la sal u otros medicamentos que pueden producir aumento del potasio (heparina, etc.), puede aumentar el nivel plasmático del potasio. Por esta razón, la coadministración de estos fármacos con telmisartán debe ser muy prudente.

Insuficiencia hepática: la mayor parte del telmisartán se elimina en la bilis, por lo que los pacientes con trastornos obstructivos biliares o insuficiencia hepática pueden presentar retardo en su eliminación. Telmisartán debe ser indicado con precaución a estos pacientes.

Diabetes mellitus: en el paciente diabético que también tiene riesgo cardiovascular, es decir, diabetes mellitus y arteriopatía coronaria (ac), el riesgo de infarto de miocardio fatal y muerte cardiovascular imprevista puede aumentar con el tratamiento con agentes antihipertensivos, como los bloqueadores del receptor de angiotensina (bra) o los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ieca). En pacientes con diabetes mellitus, la ac puede ser asintomática y, por lo tanto, no estar diagnosticada. Al paciente con diabetes mellitus se le deben hacer evaluaciones de diagnóstico adecuadas, por ej., pruebas de esfuerzo con estrés, para detectar y tratar la ac en forma correcta antes de empezar el tratamiento con telmisartán.

Otros: tal como se ha observado que ocurre con los ieca, los bra, telmisartán incluido, aparentemente son menos eficaces para disminuir la presión arterial en el paciente de raza negra, posiblemente debido a una mayor prevalencia del bajo nivel de renina en la población

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



hipertensa negra. Tal como ocurre con cualquier otro fármaco antihipertensivo, la disminución excesiva de la presión sanguínea en el paciente con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica puede causar infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

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 / posología
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión CO_TELMISARTAN_TAB_80mg_PIL_ fecha de revisión 09 de septiembre del 2021
- Información para prescribir versión CO_TELMISARTAN_TAB_80mg_PI_ fecha de revisión 09 de septiembre del 2021

Nueva dosificación

Posología

Tratamiento de la hipertensión esencial

La dosis generalmente eficaz es de 40 mg una vez al día. Algunos pacientes pueden experimentar ya un beneficio con una dosis diaria de 20 mg. En aquellos casos en que no se consiga alcanzar la presión arterial deseada, puede aumentarse la dosis de telmisartán hasta un máximo de 80 mg una vez al día.

Alternativamente, puede administrarse telmisartán en asociación con diuréticos tiazídicos, tales como hidroclorotiazida, que han demostrado ejercer un efecto hipotensor aditivo con telmisartán. Cuando se considere un aumento de la dosis, debe tenerse en cuenta que el efectoantihipertensivo máximo se alcanza, generalmente, de cuatro a ocho semanas después del inicio del tratamiento (ver sección 3.1).

Prevención cardiovascular

La dosis diaria recomendada es 80 mg. Se desconoce si dosis inferiores a 80 mg de telmisartán son eficaces en la reducción de la de la morbilidad cardiovascular.

Al inicio del tratamiento con telmisartán para la reducción de la morbilidad cardiovascular se recomienda monitorizar cuidadosamente la tensión arterial, y si se considera necesario, ajustar la medicación antihipertensiva.

Edad avanzada

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



No es necesario un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

Se dispone de una experiencia limitada en pacientes con insuficiencia renal grave o en hemodiálisis. En estos pacientes se recomienda una dosis inicial menor, de 20 mg (ver sección 2.4). No se precisa un ajuste de la posología en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

Insuficiencia hepática

Telmisartan está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 2.3).

En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, la posología no debe superar los 40 mg diarios (ver sección 2.4).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Telmisartan en niños y adolescentes menores de 18 años.

Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 3.1 y 3.2, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Las tabletas de telmisartán son para administración oral una vez al día y deben tomarse conlíquido, con o sin alimentos.

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

Telmisartán debe mantenerse en el blíster sellado debido a las propiedades higroscópicas de las tabletas. Las tabletas deben sacarse del blíster justo antes de la administración.

Nuevas contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
 - Segundo y tercer trimestres del embarazo.
 - Trastornos obstrucción biliar
 - Insuficiencia hepática grave
 - La combinación de aliskireno con IECA o ARA II en pacientes con insuficiencia renal moderada
- grave o diabetes está contraindicada

Nuevas precauciones o advertencias

Embarazo

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



No se debe iniciar ningún tratamiento con Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARA II) durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los ARAII, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 2.3 y 2.6).

Insuficiencia hepática

Telmisartan no debe administrarse a pacientes con colestasis, trastornos obstructivos biliares o insuficiencia hepática grave (ver sección 2.3) ya que telmisartán se elimina principalmente con la bilis. Puede esperarse que estos pacientes presenten un aclaramiento hepático de telmisartán reducido. Telmisartan debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada.

Hipertensión renovascular

En pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un único riñón funcional, tratados con medicamentos que afecten al sistema renina-angiotensina-aldosterona, existe un riesgo aumentado de hipotensión grave e insuficiencia renal.

Insuficiencia renal y trasplante renal

Cuando se administra Telmisartan a pacientes con función renal insuficiente, es recomendable la monitorización periódica de los niveles séricos de potasio y creatinina. No se dispone de experiencia con respecto a la administración de Telmisartan en pacientes que han sufrido trasplante renal reciente.

Hipovolemia intravascular

En pacientes con depleción de volumen y/o sodio, ocasionada por un tratamiento intensivo con diuréticos, por una dieta restrictiva en sal, por diarreas o vómitos, puede producirse una hipotensión sintomática, especialmente después de la primera dosis de Telmisartan. Estas situaciones deben ser corregidas antes de la administración de Telmisartan. La depleción de volumen y/o sodio debe corregirse antes de la administración de Telmisartan.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren (ver secciones 2.5 y 3.1).

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Otras situaciones con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona
En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p.ej. pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), se ha asociado el tratamiento con fármacos que afectan a este sistema, tales como telmisartán, con hipotensión aguda, hiperazotemia, oliguria o, raramente, fallo renal agudo (ver sección 2.8).

Aldosteronismo primario

Los pacientes con aldosteronismo primario no responden, generalmente, a los medicamentos antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina. En consecuencia, no se recomienda el uso de telmisartán.

Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva

Como sucede con otros vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis aórtica o mitral o con cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

Pacientes diabéticos tratados con insulina o antidiabéticos

En estos pacientes puede aparecer hipoglucemia bajo tratamiento con telmisartán. Por lo tanto, en estos pacientes se debe considerar una adecuada monitorización de la glucosa en sangre. Cuando esté indicado, puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina o de antidiabéticos.

Hiperpotasemia

El uso de medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona puede producir hiperpotasemia.

La hiperpotasemia puede ser mortal en pacientes de edad avanzada, pacientes con insuficiencia renal, diabéticos, pacientes tratados de forma concomitante con otros medicamentos que puedan aumentar los niveles de potasio y/o pacientes con otros episodios clínicos concurrentes.

Debe evaluarse la relación beneficio riesgo cuando se valore la posibilidad de utilizar concomitantemente medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Los principales factores de riesgo a tener en cuenta en relación con la hiperpotasemia son:

- Diabetes mellitus, insuficiencia renal, edad (>70 años)
- La combinación con uno o más medicamentos que afectan el sistema renina-

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



angiotensinaaldosterona y/o suplementos de potasio. Los medicamentos o grupos terapéuticos que pueden producir hiperpotasemia son sustitutivos de la sal que contienen potasio, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs, incluyendo inhibidores selectivos de la COX- 2), heparina, inmunosupresores (ciclosporina o tacrolimus) y trimetoprim.

- Otros episodios clínicos concurrentes, en particular deshidratación, descompensación cardíaca aguda, acidosis metabólica, empeoramiento de la función renal, empeoramiento repentino de la enfermedad renal (por ejemplo, enfermedades infecciosas), lisis celular (por ejemplo isquemia aguda de las extremidades, rhabdmiolisis, traumatismo intenso).

Se recomienda la estrecha monitorización de los niveles de potasio en suero en pacientes de riesgo (ver sección 2.5).

Diferencias étnicas

Al igual que sucede con los inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina, telmisartán y otros antagonistas de los receptores de la angiotensina II son, aparentemente, menos eficaces en la disminución de la presión arterial en la población de raza negra que en las demás, posiblemente, por una mayor prevalencia de niveles bajos de renina entre la población hipertensa de raza negra.

Otras

Como sucede con cualquier fármaco antihipertensivo, un descenso excesivo de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica puede producir un

Sodio

Cada tableta contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por tableta; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas graves incluyen reacción anafiláctica y angioedema, que pueden ocurrir raramente ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), e insuficiencia renal aguda.

La incidencia global de reacciones adversas descrita con telmisartán fue, por lo general, comparable a la del placebo (41,4 % vs 43,9 %), en ensayos controlados en pacientes tratados para la hipertensión.

La incidencia de las reacciones adversas no estuvo relacionada con la dosis y no mostró correlación con el sexo, edad o raza de los pacientes. El perfil de seguridad de telmisartán en pacientes tratados para la reducción de la morbilidad cardiovascular fue consistente con el obtenido en pacientes hipertensos.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas detalladas a continuación han sido recogidas de ensayos clínicos controlados de pacientes tratados para la hipertensión y de informes post-autorización. El listado también contempla las reacciones adversas graves y las reacciones adversas que suponen un cese del tratamiento reportadas en tres estudios clínicos a largo plazo que incluyeron 21.642 pacientes tratados con telmisartán para la reducción de la morbilidad cardiovascular durante 6 años.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas han sido ordenadas según frecuencias utilizando la siguiente clasificación: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$).

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

Infecciones e infestaciones

Poco frecuentes: Infección del tracto urinario incluyendo cistitis, infección del tracto respiratorio superior incluyendo faringitis y sinusitis,

Raros: Sepsis incluyendo casos con desenlace mortal¹.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes: Anemia

Raros: Eosinofilia, trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico

Raros: Reacción anafiláctica, hipersensibilidad

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: Hiperpotasemia

Raros: Hipoglucemia (en pacientes diabéticos)

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: Insomnio, depresión

Raros: Ansiedad

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: Síncope

Raros: Somnolencia

Trastornos oculares

Raros: Trastornos visuales

Trastornos del oído y del laberinto

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Poco frecuentes: Vértigo

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes: Bradicardia

Raros: Taquicardia

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: Hipotensión₂, hipotensión ortostática

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Disnea, tos

Muy raros: Enfermedad pulmonar intersticial₄

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia, vómitos Raros: Sequedad de boca, malestar de estómago, disgeusia

Trastornos hepatobiliares

Raros: Función hepática anormal/trastorno hepático₃

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Prurito, hiperhidrosis, exantema

Raros: Angioedema (incluyendo desenlace mortal), eccema, eritema, urticaria, dermatosis medicamentosa, dermatosis tóxica,

Frecuencia no conocida: Psoriasis y exacerbación de la psoriasis.

Trastornos musculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: Dolor de espalda (p. ej. ciática), calambres musculares, mialgia

Raros: Artralgia, dolor en las extremidades, dolor en los tendones (síntomas similares a los de tendinitis)

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: Insuficiencia renal incluyendo fallo renal agudo

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: Dolor torácico, astenia (debilidad)

Raros: Enfermedad pseudogripal

Exploraciones complementarias

Poco frecuentes: Aumento de la creatinina en sangre

Raras: Disminución de la hemoglobina, aumento de ácido úrico, aumento de enzimas hepáticas, aumento de creatina, fosfocinasa en sangre.

1, 2, 3, 4: ver subsección “Descripción de reacciones adversas seleccionadas” para más descripciones.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Sepsis

En el ensayo PROfESS se observó una mayor incidencia de sepsis con telmisartán en comparación con placebo. Este acontecimiento puede ser un hallazgo casual o estar relacionado con un mecanismo actualmente no conocido (ver sección 3.1).

Hipotensión

Esta reacción adversa fue reportada como común en pacientes con presión arterial controlada tratados con telmisartán para la reducción de la morbilidad cardiovascular sumado a los cuidados estándar.

Función hepática anormal/trastorno hepático

La mayoría de casos de función hepática anormal/trastorno hepático procedentes de la experiencia postcomercialización se dieron en pacientes japoneses. Los pacientes japoneses tienen mayor probabilidad de experimentar estas reacciones adversas.

Enfermedad pulmonar intersticial

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial procedentes de la experiencia postcomercialización asociados temporalmente a la toma de telmisartán. Sin embargo, no se ha establecido una relación causal.

Nuevas interacciones

Digoxina

Cuando se administró telmisartán conjuntamente con digoxina se observaron aumentos medios en el pico de la concentración plasmática (49%) y en el valle de la concentración plasmática (20%) de digoxina. Al iniciar, ajustar e interrumpir el tratamiento con telmisartán, se deben monitorizar los niveles de digoxina para mantenerlos en el rango terapéutico.

Al igual que con otros medicamentos que actúan en el sistema renina-angiotensina-aldosterona, telmisartán puede provocar hiperpotasemia (ver sección 2.4). El riesgo puede aumentar en caso de tratamiento combinado con otros medicamentos que también pueden provocar hiperpotasemia (sustitutivos de la sal que contienen potasio, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs, incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2), heparina, inmunosupresores (ciclosporina o tacrolimus) y trimetoprim).

La incidencia de hiperpotasemia depende de los factores de riesgo asociados. El riesgo aumenta en caso de combinarse los tratamientos anteriormente mencionados. El riesgo es particularmente alto en combinación con los diuréticos ahorradores de potasio y al combinarse con sustitutivos de la sal que contienen potasio. La combinación con inhibidores



de la ECA o con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), por ejemplo, conlleva menor riesgo siempre y cuando se sigan de forma estricta las precauciones de uso.

Uso concomitante no recomendado.

Diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio

Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, tales como telmisartán, disminuyen la pérdida de potasio debida a los diuréticos. Los diuréticos ahorradores de potasio, como por ejemplo espironolactona, eplerenona, triamtereno o amilorida, los suplementos de potasio, o los sustitutivos de la sal que contienen potasio pueden conducir a un aumento significativo de los niveles de potasio en suero. Si está indicado el uso concomitante debido a hipopotasemia documentada, deben utilizarse con precaución y debe monitorizarse con frecuencia el nivel de potasio en suero.

Litio

Se han descrito aumentos reversibles de las concentraciones de litio en suero y de la toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina y con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, incluyendo telmisartán. Si se considera necesario el uso de esta combinación, se recomienda la estrecha monitorización de los niveles de litio en suero.

Uso concomitante que requiere precaución.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

El tratamiento con AINEs (es decir, ácido acetilsalicílico administrado en dosis propias de un tratamiento antiinflamatorio, inhibidores de la COX-2 y AINEs no selectivos) pueden reducir el efecto antihipertensivo de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

En algunos pacientes con la función renal alterada (por ejemplo pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con la función renal alterada), la administración conjunta de antagonistas de los receptores de la angiotensina II y agentes inhibidores de la ciclooxigenasa puede resultar en un mayor deterioro de la función renal, incluyendo posible fallo renal agudo, que normalmente es reversible.

Por lo tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben ser hidratados de forma adecuada y debe considerarse la monitorización de la función renal al inicio del tratamiento concomitante y de forma periódica a partir de entonces.

En uno de los estudios la administración conjunta de telmisartán y ramipril condujo a un aumento de hasta 2,5 veces la AUC₀₋₂₄ y C_{max} de ramipril y ramiprilato. Se desconoce la relevancia de esta observación.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Diuréticos (tiazida o diuréticos del asa)

Los tratamientos anteriores con altas dosis de diuréticos tales como furosemida (diurético del asa) e hidroclorotiazida (diurético tiazida) pueden producir depleción de volumen y riesgo de hipotensión al iniciar tratamiento con telmisartán.

A tener en cuenta en el uso concomitante.

Otros agentes antihipertensivos

El efecto hipotensor de telmisartán puede verse incrementado por el uso concomitante de otros medicamentos antihipertensivos.

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema reninaangiotensina- aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver secciones 2.3, 2.4 y 3.1).

En 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.

Corticoesteroides (administración sistémica)

Disminución del efecto hipotensor.

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

3.1.9.23 FORXIGA® 10 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20067183

Radicado : 20211190188

Fecha : 20/09/2021

Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene dapagliflozina propanodiol monohidrato 12,3mg equivalente a 10 mg de dapagliflozina 10.00000 mg,

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Diabetes mellitus tipo 2:

Forxiga® (dapagliflozina) está indicado como:

- Monoterapia: forxiga® (dapagliflozina) está indicado para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina.
- Adición al tratamiento con otros fármacos: forxiga® (dapagliflozina) está indicado para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada con otros medicamentos hipoglicemiantes, incluyendo insulina, cuando éstos junto con la dieta y el ejercicio no proveen adecuado control glicémico.

Falla cardíaca:

Forxiga® (dapagliflozina) está indicado en pacientes adultos como tratamiento complementario a la terapia estándar para el tratamiento de la falla cardíaca sintomática con fracción de eyección reducida de menos del 40%, que vengan siendo controlados con terapia de base y con niveles plasmáticos elevados de péptido natriurético

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o cualquiera de los excipientes.

Insuficiencia renal grave.

Menores de 18 años.

Precauciones y advertencias:

Insuficiencia renal:

Existe experiencia limitada de este producto en pacientes con falla renal ($\text{tfg} < 30 \text{ ml/min}$) y falla cardíaca.

Tratamiento de diabetes mellitus en pacientes con insuficiencia renal:

La eficacia glucémica de dapagliflozina depende de la función renal, y la eficacia se reduce en pacientes con insuficiencia renal moderada y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave. En sujetos con insuficiencia renal moderada ($\text{tfg} < 60 \text{ ml/min}$), una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas de aumento de la creatinina, fósforo, hormona paratiroidea (pth) e hipotensión, en comparación con placebo.

Para mejorar el control glicémico en el tratamiento de la diabetes mellitus, forxiga no debería administrarse en pacientes con una $\text{tfg} < 60 \text{ ml/min}$ y debería ser discontinuado si la tfg es persistentemente menor a 45 ml/min .

Se recomienda la monitorización de la función renal como se muestra a continuación:

" antes de iniciar dapagliflozina y al menos anualmente, en adelante.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- " antes de iniciar el tratamiento concomitante con medicamentos que pueden reducir la función renal y en adelante, de forma periódica.
- " para función renal con tfg < 60 ml/min al menos 2 a 4 veces al año

Insuficiencia hepática:

Existe experiencia limitada en ensayos clínicos con pacientes con insuficiencia hepática. La exposición a dapagliflozina aumenta en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Uso en pacientes en riesgo de hipotensión:

Debido a su mecanismo de acción, dapagliflozina aumenta la diuresis asociada a un ligero descenso de la presión arterial, que puede ser más pronunciada en pacientes con concentraciones muy altas de glucosa en sangre.

Se debe tener precaución en pacientes para los que una caída de la presión arterial inducida por la dapagliflozina pudiera suponer un riesgo tales como pacientes con tratamiento antihipertensivo con antecedentes de hipotensión o pacientes de edad avanzada.

Cetoacidosis diabética:

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa (sglt2) deberían usarse con precaución en pacientes que tienen un mayor riesgo de desarrollar cetoacidosis diabética (cad). Los pacientes que podrían estar en mayor riesgo de desarrollar cda incluyen aquellos pacientes con baja reserva funcional de las células-beta (por ejemplo, pacientes con diabetes mellitus tipo 1, pacientes con diabetes mellitus tipo 1, con el péptido-c disminuido o pacientes con diabetes autoinmune latente (lada por sus siglas en inglés), o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con condiciones que dan lugar a consumo restringido de comidas o deshidratación severa, pacientes para los que las dosis de insulina son reducidas y pacientes con requerimientos de insulina incrementados debido a condiciones médicas agudas, cirugía o abuso de alcohol.

El riesgo de cetoacidosis diabética se debe considerar en el caso de síntomas inespecíficos tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad respiratoria, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Si estos síntomas aparecen, se debe evaluar de forma inmediata a los pacientes para valorar si se trata de una cetoacidosis, independientemente de los niveles de glucosa en sangre.

Antes de iniciar el tratamiento con dapagliflozina, se deben considerar en los antecedentes del paciente que pueden predisponer a la cetoacidosis.

Se debe de interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. En ambos casos, el tratamiento con dapagliflozina se puede reanudar una vez que el estado del paciente se haya estabilizado.

Cetoacidosis diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 2:

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética (cad), incluyendo casos mortales y potencialmente mortales, en pacientes tratados con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (sglt2), incluida dapagliflozina. En varios casos, la presentación del cuadro clínico fue atípico con ascenso moderado de los niveles de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl).

En pacientes dónde se sospecha o diagnostica cad, se debe de interrumpir inmediatamente el tratamiento con dapagliflozina.

No se recomienda reanudar el tratamiento con un inhibidor sglt2 en los pacientes tratados con el inhibidor de sglt2 con cad, a no ser que haya identificado y resuelto otro factor desencadenante claro.

Fascitis necrosante del perineo (gangrena de fournier):

Se han notificado casos poscomercialización de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de fournier) en pacientes de ambos sexos tratados con inhibidores del sglt2. Se trata de un acontecimiento raro pero grave y potencialmente mortal que requiere intervención quirúrgica urgente y tratamiento antibiótico.

Se indicará a los pacientes que acudan al médico si presentan una combinación de síntomas como dolor, dolor a la palpación, eritema o inflamación en la región genital o perineal, con fiebre o malestar general. Tenga en cuenta que la infección urogenital o el absceso perineal pueden preceder a la fascitis necrosante. Si se sospecha gangrena de fournier, se debe interrumpir forxiga e instaurar un tratamiento inmediato (incluidos antibióticos y desbridamiento quirúrgico).

Infecciones del tracto urinario:

La excreción urinaria de glucosa puede asociarse a un aumento del riesgo de infecciones del tracto urinario; por eso se considerará la interrupción temporal de dapagliflozina durante el tratamiento de la pielonefritis o la urosepsis.

Amputación de miembros inferiores:

Se ha observado un aumento de casos de amputación de miembros inferiores (principalmente del dedo del pie) en ensayos clínicos a largo plazo en curso con otro inhibidor sglt2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Como con todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo del pie.

Análisis de orina:

Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que estén tomando forxiga, presentaran resultados positivos para la glucosa en orina.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Lactosa:

Los comprimidos contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de lapp o malabsorción de glucosa y galactosa no deben tomar este medicamento.

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

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación en interacciones
- Inserto profesional Doc ID-004009449 V3.0 allegado mediante radicado No. 20211190188
- Información para prescribir Clave 2-2021 Doc ID- 004009449 V3.0 allegado mediante radicado No. 20211190188

Nueva dosificación

Posología

Diabetes Mellitus tipo 2

Dosis recomendada

La dosis recomendada de FORXIGA® es de 10 mg tomada oralmente una vez al día a cualquier hora independientemente del horario de las comidas.

Cuando la dapagliflozina se usa en combinación con insulina o un secretagogo de la insulina, como una sulfonilurea, puede considerarse una dosis menor de insulina o del secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia.

Falla Cardíaca

Dosis recomendada

La dosis recomendada de FORXIGA® es de 10 mg tomada oralmente una vez al día. La Dapagliflozina puede ser administrada concomitantemente con otras terapias para el tratamiento de la falla cardíaca.

Poblaciones especiales

Tratamiento de diabetes mellitus en pacientes con insuficiencia renal

Ya que la eficacia glucémica es dependiente de la función renal, Forxiga no debería iniciarse en pacientes con una tasa de filtración glomerular [TFG] < 60 ml/min y debería ser discontinuado si la TFG es persistentemente menor a 45 ml/min (Ver las secciones 4.4, 4.8 5.01 y 5.2).

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Tratamiento de falla cardíaca en pacientes con insuficiencia renal
No está indicado ningún ajuste de dosis basado en la función renal.

Pacientes con insuficiencia hepática
No es necesario ajustar la dosis de FORXIGA® en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad)
No es necesario ajustar la dosis de FORXIGA® en función de la edad.

Población pediátrica (Pacientes niños y adolescentes)
No se han establecido la seguridad y la eficacia de FORXIGA® en niños y adolescentes. (Pacientes entre los 0 y 18 años de edad). No hay datos disponibles.

Método de administración
FORXIGA® puede tomarse oralmente una vez al día a cualquier hora del día acompañado o no de las comidas. Las tabletas deben deglutirse enteras.

Nuevas interacciones

Interacciones farmacodinámicas

Diuréticos

La dapagliflozina puede aumentar el efecto diurético de las tiazidas y diuréticos del asa y puede aumentar el riesgo de deshidratación e hipotensión (ver sección 4.4).

Insulina y secretagogos de la insulina

La insulina y los secretagogos de la insulina, como las sulfonilureas, provocan hipoglucemia. Por lo tanto, puede necesitarse una dosis menor de insulina o de un secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia cuando se usan en combinación con dapagliflozina.

Interacciones Farmacocinéticas

El metabolismo de la dapagliflozina consiste básicamente en glucuronidación dependiente de la UGT1A9.

En estudios in vitro, la dapagliflozina y el 3-O-glucurónido de dapagliflozina no inhibieron las enzimas del citocromo P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 y no indujeron las enzimas CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. En consecuencia, se prevé que la dapagliflozina no alterará la depuración metabólica de los fármacos coadministrados cuyo metabolismo depende de dichas enzimas.

Efectos de otros fármacos en la dapagliflozina

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En estudios de interacción realizados en voluntarios sanos, utilizando principalmente un diseño de dosis única, los siguientes fármacos no alteraron la farmacocinética de la dapagliflozina: metformina (un sustrato de hOCT-1 y hOCT-2), pioglitazona (sustrato importante de CYP2C8 y sustrato menor de CYP3A4), sitagliptina (sustrato de hOAT-3 y de P-gp), glimepirida (un sustrato de CYP2C9), voglibosa (inhibidor de la α -glucosidasa), hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán y simvastatina (un sustrato de CYP3A4).

Tras la coadministración de dapagliflozina con rifampicina (un inductor de distintos transportadores activos y de enzimas responsables del metabolismo de los medicamentos) se observó una disminución del 22% de la exposición sistémica a la dapagliflozina, sin ningún efecto clínicamente significativo en la excreción urinaria de glucosa a 24 horas. No se recomienda ningún ajuste de la dosis. No se esperan efectos clínicos relevantes con otros fármacos inductores (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína y fenobarbital).

Tras la coadministración de dapagliflozina con ácido mefenámico (un inhibidor de UGT1A9) se observó un aumento del 55% de la exposición sistémica a la dapagliflozina, sin ningún efecto clínicamente significativo en la excreción urinaria de glucosa a 24 horas. No se recomienda ningún ajuste de la dosis.

Efecto de la dapagliflozina en otros fármacos

En los estudios de interacción realizados en voluntarios sanos, utilizando principalmente un diseño de dosis única, la dapagliflozina no alteró la farmacocinética de los siguientes fármacos: metformina, pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán, simvastatina, digoxina (un sustrato de la glucoproteína P) o los efectos anticoagulantes de warfarina medido por el valor del INR (S-warfarina es un sustrato de la CYP2C). La combinación de una dosis única de 20 mg de dapagliflozina y simvastatina (un sustrato del CYP3A4) resultó en un incremento del 19% en el AUC de simvastatina y un incremento del 31% en el AUC del ácido de simvastatina; estos aumentos no se consideran clínicamente significativos.

Interferencia con la prueba de 1,5-anhidroglucitol (1,5 AG)

No se recomienda supervisar el control de la glucemia con la prueba de 1,5-AG puesto que las mediciones de 1,5-AG no son fiables para evaluar el control de la glucemia en pacientes que toman inhibidores de SGLT2. Utilice métodos alternativos para hacerlo.

Población Pediátrica

Los estudios de interacción se han realizado solamente en adultos.

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

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



3.1.9.24 ALKERAN® INYECTABLE

Expediente : 218558
Radicado : 20211190207
Fecha : 20/09/2021
Interesado : ASPEN COLOMBIANA S.A.S.

Composición:
Cada vial contiene 50mg de melfalan

Forma farmacéutica: polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento del mieloma y del adeocarcinoma ovarico avanzado, carcinoma avanzado de mama, melanoma maligno y sarcoma localizado en tejido blando.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al medicamento. Adminístrese con precaución a pacientes con falla renal debido a que pueden presentar supresión medular uremica, embarazo, uso concomitantemente con otros medicamentos o procedimientos que depriman la médula ósea.

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 en interacciones
- Inserto Versión CCDS_v21_Jul2017 allegado mediante radicado No. 20211190207
- Información para prescribir versión CCDS_v21_Jul2017 allegado mediante radicado No. 20211190207

Nueva dosificación

Melfalán es un fármaco citotóxico que pertenece al grupo general de los agentes alquilantes. Únicamente debe ser prescrito por médicos con experiencia en el tratamiento de enfermedades malignas con tales agentes.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Como Melfalán es mielosupresor, es esencial realizar recuentos sanguíneos frecuentes durante el tratamiento debiendo retrasarse o ajustarse la administración del fármaco en caso necesario.

Eventos tromboembólicos

El tratamiento con melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona o con talidomida y prednisona o con dexametasona se asocia con un riesgo aumentado de tromboembolismo venoso. Debe administrarse trombopprofilaxis, como mínimo, durante los primeros 5 meses de tratamiento, especialmente en pacientes con factores de riesgo trombótico adicionales. La decisión de recurrir a medidas profilácticas antitrombóticas deberá tomarse después de una valoración meticulosa de los factores de riesgo de cada paciente.

Si el paciente presenta cualquier episodio tromboembólico, se debe interrumpir el tratamiento e iniciar una terapia estándar de anticoagulación. Una vez que el paciente esté estabilizado bajo el tratamiento anticoagulante y se hayan controlado las complicaciones del episodio tromboembólico, podrá volver a iniciarse el tratamiento con melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona o talidomida y prednisona o dexametasona con la dosis inicial, tras una valoración beneficio/riesgo. El paciente debe continuar la terapia anticoagulante mientras dure el tratamiento con melfalán.

Posología

Mieloma múltiple

Alkeran se ha utilizado de forma intermitente bien solo o en combinación con otros fármacos citotóxicos en dosis comprendidas entre 8 mg/m² de área de superficie corporal y 30 mg/m² de área de superficie corporal, administrado a intervalos de 2 a 6 semanas. Además, se ha incluido la administración de prednisona en varias pautas. Para más detalles consultar la literatura.

Cuando se utiliza como tratamiento único, la posología intravenosa característica es de 0,4 mg/kg de peso corporal (16 mg/m² de área de superficie corporal) repetida a intervalos adecuados (por ejemplo una vez cada cuatro semanas), siempre que haya tenido lugar una recuperación del recuento de sangre periférica durante ese periodo.

Los tratamientos con dosis elevadas emplean, normalmente, dosis comprendidas entre 100 y 200 mg/m² de área de superficie corporal (aproximadamente entre 2,5 y 5,0 mg/kg de peso corporal), aunque el rescate de células madre hematopoyéticas se hace esencial tras dosis superiores a 140 mg/m² de área de superficie corporal. En casos de alteración renal, la dosis se debe reducir en un cincuenta por ciento. A la vista de la mielosupresión grave inducida por altas dosis de Alkeran, el tratamiento se debe administrar sólo en centros especializados, con las instalaciones adecuadas y por médicos con experiencia.

La dosis intravenosa habitual es de 16 mg/m². Se debe considerar la reducción de la dosis de hasta 50% en pacientes con insuficiencia renal (BUN $\geq$ 10.71 mmol/L [30 mg/dL]). El medicamento se administra como una única infusión durante 15 a 20 minutos. Alkeran se administra a intervalos de 2 semanas por 4 dosis, luego, después una recuperación adecuada de la toxicidad, a intervalos de 4 semanas. La evidencia disponible sugiere que

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



entre un tercio y la mitad de los pacientes con mieloma múltiple muestran una respuesta favorable al medicamento. La experiencia con Melfalán oral sugiere que se deben administrar ciclos repetidos, ya que la mejoría puede continuar lentamente durante muchos meses, y el beneficio máximo se puede perder si el tratamiento se abandona prematuramente. Debe considerarse el ajuste de la dosis en función del recuento de células sanguíneas en el nadir y el día de tratamiento.

Adenocarcinoma de ovario avanzado

Cuando se emplea como tratamiento único por vía intravenosa, a menudo se ha utilizado una dosis de 1 mg/kg de peso corporal (aproximadamente 40 mg/m² de área de superficie corporal) a intervalos de 4 semanas.

En combinación con otros fármacos citotóxicos, se han empleado dosis intravenosas comprendidas entre 0,3 y 0,4 mg/kg de peso corporal (12-16 mg/m² de área de superficie corporal) a intervalos de 4 a 6 semanas.

Melanoma maligno

Se ha utilizado Alkeran en perfusión hipertérmica regional como coadyuvante de la cirugía en casos de melanoma maligno inicial y como tratamiento paliativo de la enfermedad avanzada pero localizada. Debe consultarse la literatura científica para los detalles de la técnica de perfusión y dosificación utilizadas.

Sarcoma de tejido blando

Se ha empleado Alkeran en perfusión hipertérmica regional para el tratamiento de todas las fases del sarcoma localizado de tejidos blandos, normalmente en combinación con la cirugía.

También se ha administrado Alkeran con actinomicina D debiéndose consultar la literatura científica para ver con detalle los regímenes de dosificación.

Neuroblastoma avanzado en la infancia

Se han empleado dosis que incluyen 100 y 240 mg/m² de área superficie corporal (a veces divididas en partes iguales durante 3 días consecutivos) junto con rescate de células madre hematopoyéticas, bien de forma aislada o en combinación con radioterapia y/u otros fármacos citotóxicos.

Administración parenteral

Con la excepción de los casos en los que esté indicada una perfusión arterial regional, Alkeran Inyectable solo se utiliza por vía intravenosa.



Se recomienda que la solución de Alkeran Inyectable se inyecte lentamente en una solución de perfusión que se esté administrando rápidamente a través de un puerto de inyección previamente lavado.

Si la inyección directa en una perfusión de flujo rápido no resulta adecuada, la solución de Alkeran Inyectable puede administrarse diluida en una bolsa de perfusión.

Melfalán no es compatible con soluciones de perfusión que contengan dextrosa, y se recomienda que solo se utilice Infusión Intravenosa de Cloruro Sódico al 0,9% p/v.

Una vez diluido en una solución de perfusión, Alkeran Inyectable presenta una estabilidad reducida y la velocidad de degradación aumenta rápidamente por el incremento de la temperatura. Si Melfalán se administra a temperatura ambiente de aproximadamente 25°C el tiempo total transcurrido desde la preparación de la solución inyectable a la finalización de la perfusión no debe sobrepasar 1,5 horas.

Si se detecta turbidez o cristalización visibles en las soluciones reconstituidas o diluidas, debe desecharse la preparación.

Se debe tener cuidado para evitar la posible extravasación de Melfalán en los casos de un escaso acceso venoso y debe considerarse el utilizar una línea venosa central.

Se recomienda la administración a través de una vía venosa central si se administra una dosis elevada de Melfalán con o sin rescate de células madre hematopoyéticas.

Se debe consultar la literatura para encontrar una detallada metodología en caso de perfusión regional arterial.

Población Pediátrica

Alkeran a la dosis convencional, está indicado solo en raras ocasiones en la población pediátrica y no se pueden establecer unas pautas de dosificación.

Se han utilizado dosis altas de Melfalán, en asociación con el rescate de células madre hematopoyéticas, en neuroblastoma infantil y en esta situación se utilizan normas de dosificación basadas en el área de superficie corporal en esta situación.

Personas de edad avanzada

Aunque Melfalán se utiliza frecuentemente en personas de edad avanzada a la dosis convencional, no existe una información específica relativa a la administración a este subgrupo de pacientes.



La experiencia en el empleo de Melfalán en personas de edad avanzada es limitada. Por lo que se debe asegurar un estado orgánico y funcional correctos antes de utilizar Alkeran Inyectable en altas dosis en pacientes de edad avanzada. La farmacocinética de melfalán intravenoso no ha mostrado correlación entre la edad y el aclaramiento de melfalán o con la semivida de eliminación terminal de melfalán. Los datos disponibles limitados no apoyan recomendaciones de ajuste de dosis específicas para pacientes ancianos que reciben melfalán intravenoso y sugieren que debe continuarse con la actual práctica de ajuste de dosis, basada en las condiciones generales del paciente de edad avanzada y en el grado de mielodepresión que se alcanza durante el tratamiento.

Insuficiencia renal

En aquellos pacientes con alteración moderada-grave, la dosis inicial de Alkeran Inyectable debe reducirse en un 50%, y la posología posterior debe establecerse de acuerdo con la respuesta hematológica. Siempre se debe llevar a cabo una reducción del 50% cuando se administran dosis elevadas de Alkeran Inyectable a pacientes con la función renal alterada.

Se han utilizado con éxito dosis altas de Melfalán con un rescate de células madre hematopoyéticas, incluso en pacientes sometidos a diálisis con insuficiencia renal en fase terminal. Para más detalles, consultar la correspondiente literatura.

Forma de administración

Inyección /infusión

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración.

El aspecto del producto debe ser una solución transparente después de su reconstitución.

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Lactancia

Nuevas precauciones o advertencias

Melfalán es un agente citotóxico activo que se emplea bajo la dirección de médicos con experiencia en la administración de tales agentes.

La inmunización utilizando una vacuna con microorganismos vivos puede causar infección en pacientes inmunodeprimidos. Por lo tanto, no se recomienda la inmunización con vacunas con microorganismos vivos.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Se han producido con poca frecuencia, reacciones de hipersensibilidad aguda, incluyendo anafilaxia. El tratamiento es sintomático. La infusión debe ser terminada inmediatamente, seguido por la administración de expansores de volumen, agentes presores, corticosteroides o antihistamínicos a criterio del médico.

La solución de Alkeran Inyectable puede originar lesión tisular local si tiene lugar una extravasación y, en consecuencia, no se debe administrar por inyección directa en una vena periférica. Se recomienda que la solución de Alkeran Inyectable se administre inyectando lentamente en una perfusión intravenosa que se esté administrando rápidamente a través de un puerto de inyección previamente lavado o a través de una línea venosa central.

A la vista de los riesgos implicados y en el nivel de cuidados requeridos, la administración de Alkeran Inyectable a dosis elevadas debe estar restringida a centros especializados, con las instalaciones apropiadas, y realizarse únicamente por médicos experimentados. En aquellos pacientes que reciban dosis elevadas de Alkeran Inyectable, se debe considerar la administración profiláctica de agentes antiinfecciosos, la administración de productos sanguíneos si es necesario, y el mantenimiento de una eliminación renal elevada durante el periodo inmediatamente posterior a la administración de Melfalán mediante hidratación y diuresis forzada.

Se debe asegurar que antes de utilizar Alkeran Inyectable en pacientes de edad avanzada, éstos se encuentran en un estado funcional y orgánico adecuado.

Control

Como Melfalán es una potente sustancia mielosupresora, es esencial prestar una atención cuidadosa al control del recuento sanguíneo para evitar la posibilidad de una mielosupresión excesiva y el riesgo de aplasia irreversible en médula ósea.

Los recuentos sanguíneos pueden continuar disminuyendo una vez suprimido el tratamiento de forma que, al primer síntoma de una gran disminución anormal en el recuento de leucocitos o plaquetas, el tratamiento debe interrumpirse temporalmente.

Melfalán debe utilizarse con precaución en pacientes que se han sometido recientemente a radioterapia o quimioterapia a la vista de la elevada toxicidad en médula ósea.

Insuficiencia renal

Los pacientes con función renal alterada deben ser observados muy de cerca, ya que pueden presentar supresión medular urémica. Se ha observado una elevación temporal notable de urea en sangre en fases tempranas de tratamiento con melfalán en pacientes con mieloma aquejados de lesión renal.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La eliminación de Melfalán puede reducirse en pacientes con insuficiencia renal, quienes también pueden presentar supresión urémica de la médula ósea. Por lo tanto, puede ser necesaria una reducción de la dosis, y estos pacientes deberán ser controlados atentamente.

Mutagenicidad

Se han observado anomalías cromosómicas en pacientes tratados con el fármaco.

Carcinogenicidad (Segundos tumores malignos primarios)

Leucemia mieloide aguda (LMA) y síndromes mielodisplásico (SMD)

Se ha notificado que melfalán, al igual que otros agentes alquilantes produce leucemia en el hombre, especialmente en pacientes de edad avanzada tras una terapia combinada de larga duración con radioterapia. Se han recibido informes de la aparición de leucemia aguda tras el tratamiento con melfalán en enfermedades como amiloidosis, melanoma maligno, mieloma múltiple, macroglobulinemia, síndrome de aglutininas al frío y cáncer de ovario. La comparación entre pacientes con cáncer de ovario tratados con agentes alquilantes y pacientes que no habían sido tratados con dichas sustancias, incluido melfalán, demostró una mayor incidencia de leucemia aguda.

Antes del inicio del tratamiento, debe sopesarse el riesgo leucemogénico (LMA y SMD) frente al posible beneficio terapéutico, especialmente si se considera el uso de melfalán en combinación con talidomida o lenalidomida y prednisona, puesto que se ha demostrado que estas combinaciones aumentan el riesgo leucemogénico. Por lo tanto, antes, durante y después del tratamiento, el médico debe examinar al paciente en todo momento mediante las mediciones habituales para garantizar una detección temprana del cáncer e iniciar el tratamiento, si es necesario.

Tumores sólidos

El uso de agentes alquilantes se ha relacionado con el desarrollo de segundos tumores malignos primarios (SPM, por sus siglas en inglés). En particular, el tratamiento con melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona y, en menor medida, talidomida y prednisona se ha asociado con un riesgo aumentado de segundos tumores malignos primarios sólidos en pacientes de edad avanzada con mieloma múltiple diagnosticado recientemente.

Las características del paciente (por ejemplo, edad, origen étnico), el primer indicio y las modalidades de tratamiento (por ejemplo, radioterapia, trasplante), así como los factores de riesgos ambientales (por ejemplo, tabaquismo) se deberán evaluar antes de la administración de melfalán.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Contracepción

Debido al riesgo aumentado de tromboembolismo venoso en pacientes sometidos a tratamiento con melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona o con talidomida y prednisona o con dexametasona, no se recomienda el uso concomitante de anticonceptivos orales combinados. Si una paciente está tomando anticonceptivos orales combinados, deberá cambiar a otro método anticonceptivo eficaz (por ejemplo, píldoras de progesterona con efecto inhibidor de la ovulación tales como desogestrel, método de barrera, etc). El riesgo de tromboembolismo venoso se mantiene durante un periodo de 4 a 6 semanas después de suspender el tratamiento con anticonceptivos orales combinados.

Este medicamento contiene 2 mmol (46 mg) de sodio por vial, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Este medicamento contiene 5 % de etanol que se corresponde a 0,4 mg por vial. Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo. El contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, niños y poblaciones de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia.

Este medicamento contiene propilenglicol. Puede producir síntomas parecidos a los del alcohol, por lo que puede disminuir la capacidad para conducir o manejar maquinaria.

Nuevas reacciones adversas

Para este producto no existe documentación clínica actualizada que pueda ser utilizada para determinar la frecuencia de efectos adversos. Los efectos adversos pueden variar en su incidencia dependiendo de la dosis recibida y de si se ha administrado en combinación con otros agentes terapéuticos.

Las reacciones adversas que se relacionan a continuación han sido clasificadas por órgano, sistemas y frecuencia. Las frecuencias se han definido de la siguiente forma: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Sistema De Organos	Frecuencia	Efectos Secundarios
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	No conocida	Leucemia mieloide aguda secundaria y síndrome mielodisplásico (ver sección 4.4)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Depresión de la médula ósea derivando en leucopenia, trombocitopenia y anemia.
	Raras	Anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Hipersensibilidad ¹ (ver Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras	Enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar (incluyendo informes de muertes)
Trastornos gastrointestinales ²	Muy frecuentes	A altas dosis: Náuseas, vómitos y diarrea; estomatitis
	Raras	Estomatitis a dosis normales
Trastornos hepatobiliares	Raras	Trastornos hepáticos desde test de función hepática anormal hasta manifestaciones clínicas como hepatitis e ictericia. Enfermedad veno-oclusiva tras tratamiento con altas dosis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Alopecia a dosis elevadas
	Frecuentes	Alopecia a dosis normales
	Raras	Erupción maculopapular y prurito (Ver Trastornos del sistema inmunológico)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo ³	Muy frecuentes	Atrofia muscular, fibrosis muscular, mialgia, aumento de la creatinafosfoquinasa sanguínea
	Frecuentes	Síndrome compartimental
	No conocida	Necrosis muscular, rabdomiolisis
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Aumento de la urea sanguínea ⁴
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	No conocida	Azoospermia, amenorrea
Trastornos vasculares ⁵	No conocida	Trombosis venosa profunda y embolia pulmonar
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Subjetivos y transitorios: Sensación de calor y/o parestesia en el lugar de aplicación, pirexia

1. Poco frecuentemente se han registrado casos de reacciones alérgicas a Melfalán como urticaria, edema, erupciones cutáneas y shock anafiláctico, tras la primera administración o tras dosis sucesivas, principalmente en pacientes a los que se administra por vía intravenosa. Raramente se han comunicado casos de paro cardíaco en asociación con estos eventos.
2. La incidencia de diarrea, vómitos y estomatitis se convierte en la toxicidad limitante de dosis en pacientes tratados con altas dosis de Melfalán por vía intravenosa cuando se ha realizado un rescate de células madre hematopoyéticas. El pretratamiento con ciclofosfamida parece reducir la gravedad de la lesión

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



gastrointestinal inducida por Melfalán a dosis elevadas. Para más detalles consultar la literatura.

3. Solo perfusión con melfalán tras la administración de perfusión regional en la extremidad.
4. Se ha observado un aumento temporal de urea en sangre en las primeras fases de terapia con melfalán en pacientes con mieloma con lesiones renales.
5. Las reacciones adversas clínicamente importantes asociadas con el uso de melfalán en combinación con talidomida y prednisona o dexametasona y, en menor medida, melfalán con lenalidomida y prednisona incluyen: trombosis venosa profunda y embolia pulmonar (ver secciones 4.2 y 4.4).

Nuevas interacciones

Vacunas con microorganismos vivos

En pacientes inmunodeprimidos no se recomienda la vacunación con vacunas con microorganismos vivos (ver sección 4.4).

Ácido nalidíxico

La administración de ácido nalidíxico junto con melfalán en altas dosis por vía intravenosa ha producido muertes en la población pediátrica a causa de enterocolitis hemorrágica.

Busulfano

En pacientes pediátricos a los que se administró la pauta de tratamiento Busulfano-Melfalán, se ha notificado que la administración de melfalán antes de transcurridas 24 horas tras la última administración oral de busulfano puede afectar a la aparición de toxicidad.

Ciclosporina

Se ha descrito la aparición de función renal alterada en pacientes con rescate de células madre hematopoyéticas tratados previamente con altas dosis de melfalán por vía intravenosa y que se trataron posteriormente con ciclosporina para prevenir la enfermedad injerto contra el huésped.

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

3.1.9.25 ROSUVASTATINA 20 MG TABLETAS ROSUVASTATINA 10 MG TABLETAS

Expediente : 20016430 / 20016428

Radicado : 20211193283 / 20211193282

Fecha : 23/09/2021

Interesado : WINTHROP PHARMACEUTICALS DE COLOMBIA S.A.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Composición:

- Cada tableta recubierta contiene rosuvastatina cálcica equivalente a rosuvastatina 20mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Hipercolesterolemia primaria (tipo iia), incluyendo la hipercolesterolemia familiar heterocigota) o dislipidemia mixta (tipo iib), como coadyuvante de una dieta, cuando resulta insuficiente la respuesta a la dieta y a otros tratamientos no farmacológicos. Niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad: está indicado para reducir el colesterol total c-ldl y la apo b en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota.

Hipercolesterolemia familiar homocigota, como coadyuvante de una dieta y de otros tratamientos hipolipemiantes, o si tales tratamientos son inadecuados.

Prevención de eventos cardiovasculares: en pacientes adultos con un riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular aterosclerótica basado en la presencia de marcadores de riesgo de enfermedad cardiovascular, tales como nivel elevado de pcr de alta sensibilidad (pcr-hs), edad, hipertensión c-hdl bajo, tabaquismo o una historia familiar de enfermedad cardíaca prematura. Está indicado para reducir la mortalidad y el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (muerte cardiovascular, ataque cerebrovascular, infarto del miocardio, angina inestable, o revascularización arterial).

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. En pacientes con enfermedad hepática activa, lo cual incluye elevaciones persistentes e inexplicables de las concentraciones séricas de transaminasas, así como un aumento de dichas concentraciones a más de tres veces el límite superior normal. En pacientes con insuficiencia renal grave. En pacientes con miopatía. Pacientes que reciben un tratamiento concomitante con ciclosporina. Durante el embarazo y la lactancia y en las mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo apropiado.

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 en interacciones
 - Inserto Versión CO_ROSUFASTATINA_TAB REC_10MG & 20MG & 40MG_PIL_L
- Fecha de revisión: 17 de septiembre del 2021

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Información para prescribir versión CO_ROSUVASTATINA_TAB REC_10MG & 20MG_PI_L Fecha de revisión: 17 de septiembre del 2021

Nueva dosificación

Antes de iniciar el tratamiento, el paciente debe someterse a una dieta estándar para reducir los niveles de colesterol que continuará durante el tratamiento. La dosis debe ser individualizada de acuerdo con el objetivo del tratamiento y la respuesta del paciente empleando las guías de tratamiento actuales.

Rosuvastatina puede administrarse a cualquier hora del día, con o sin alimentos.

Tratamiento de la hipercolesterolemia

La dosis inicial recomendada es 5 ó 10 mg vía oral, una vez al día tanto en pacientes que no hayan recibido estatinas como en pacientes que hayan sido tratados previamente con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa. En la elección de la dosis de inicio deberá tenerse en cuenta el nivel de colesterol del paciente y el posible riesgo cardiovascular, así como el riesgo potencial de reacciones adversas (ver a continuación). Si fuera necesario, tras 4 semanas puede aumentarse la dosis hasta el siguiente nivel de dosis, (ver sección 3.1). Debido al aumento de notificaciones de reacciones adversas con la dosis de 40 mg en comparación con las dosis menores (ver sección 2.8), solamente se considerará un ajuste final a la dosis máxima de 40 mg en pacientes con hipercolesterolemia severa con alto riesgo cardiovascular (especialmente pacientes con hipercolesterolemia familiar) que no alcancen sus objetivos de tratamiento con 20 mg, y en los que se llevará a cabo un seguimiento rutinario (ver sección 2.4). Se recomienda iniciar la dosis de 40 mg bajo la supervisión de un especialista.

Prevención de Eventos Cardiovasculares

En el estudio sobre reducción del riesgo de eventos cardiovasculares, la dosis utilizada fue de 20 mg al día (ver sección 3.1).

Población pediátrica

Su uso en población pediátrica se debe llevar a cabo por especialistas.

Uso en niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad, (en el estadio <II-V de Tanner) Hipercolesterolemia familiar heterocigótica

La dosis de inicio recomendada para niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, es de 5 mg diarios.

- En niños de 6 a 9 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, el rango de dosis habitual es de 5-10 mg vía oral una vez al día. No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de dosis superiores a 10 mg en esta población.
- En niños de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, el rango de dosis habitual es de 5-20 mg vía oral una vez al día. No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de dosis superiores a 20 mg en esta población.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Las dosis se deben individualizar y ajustar de acuerdo con la respuesta y la tolerabilidad de los pacientes pediátricos, como figura en las recomendaciones para tratamiento pediátrico (ver sección 2.4). Los niños y adolescentes se deben someter a una dieta estándar específica para reducir el colesterol antes de iniciar el tratamiento con rosuvastatina; esta dieta se debe mantener durante todo el tratamiento.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica

En niños de 6 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar homocigótica, la dosis máxima recomendada es de 20 mg una vez al día.

Se recomienda una dosis inicial de 5 a 10 mg una vez al día dependiendo de la edad, peso y tratamiento previo con estatinas. La titulación hasta la dosis máxima de 20 mg una vez al día se debe llevar a cabo dependiendo de la respuesta individual y la tolerabilidad de los pacientes pediátricos, tal y como se aconseja en las recomendaciones de tratamiento pediátrico (ver sección 2.4). Los niños y adolescentes deben comenzar con una dieta estándar para la reducción del colesterol antes de iniciar el tratamiento con rosuvastatina; se debe continuar con esta dieta durante el tratamiento con rosuvastatina.

Existe experiencia limitada con dosis distintas a 20 mg en esta población.

Niños menores de 6 años de edad:

No se ha estudiado la seguridad y eficacia en el uso en niños menores de 6 años de edad. Por lo tanto, no se recomienda administrar Rosuvastatina en niños menores de 6 años de edad.

Uso en ancianos

En pacientes mayores de 70 años, se recomienda una dosis de inicio de 5 mg (ver sección 2.4). No es necesario ningún otro ajuste de la dosis en relación a la edad.

Uso en pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina <60 ml/min) la dosis de inicio recomendada es de 5 mg. En pacientes con insuficiencia renal grave el uso de Rosuvastatina está contraindicado a cualquier dosis (ver las secciones 2.3 y 3.2).

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

No hubo aumento de la exposición sistémica a la rosuvastatina en pacientes con puntuaciones de 7 o menos en la escala de Child-Pugh. Sin embargo, sí se ha observado un aumento de la exposición sistémica en pacientes con puntuación de 8 y 9 en la escala de Child-Pugh (ver sección 3.2). En estos pacientes debe considerarse la realización de una evaluación de la función renal (ver sección 2.4). No existe experiencia en sujetos con valores de Child-Pugh superiores a 9. Rosuvastatina está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa (ver sección 2.3).

Raza

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Se ha observado una exposición sistémica aumentada en pacientes de origen asiático (ver las secciones 2.3, 2.4 y 3.2). En pacientes de origen asiático, la dosis de inicio recomendada es de 5 mg.

Polimorfismos genéticos

Se sabe que tipos específicos de polimorfismos genéticos pueden provocar una exposición aumentada a la rosuvastatina (ver sección 3.2). En los pacientes que se sabe que presentan estos tipos de polimorfismos, se recomienda una dosis diaria menor de Rosuvastatina.

Uso en pacientes con factores de predisposición a la miopatía

En pacientes con factores de predisposición a la miopatía, la dosis de inicio recomendada es de 5 mg (ver sección 2.4).

Tratamiento concomitante

La rosuvastatina es un sustrato de varias proteínas transportadoras (por ej., OATP1B1 y BCRP). El riesgo de miopatía (incluida rabdomiólisis) es mayor cuando Rosuvastatina se administra de forma concomitante con algunos medicamentos que aumentan la concentración plasmática de rosuvastatina debido a las interacciones con estas proteínas transportadoras (por ej., ciclosporina y determinados inhibidores de la proteasa, como combinaciones de ritonavir con atazanavir, lopinavir y/o tipranavir; ver las secciones 2.4 y 2.5). Siempre que sea posible, deben considerarse una medicación alternativa, y, si fuese necesario, considerar suspender temporalmente el tratamiento con Rosuvastatina. En aquellas situaciones en las que sea inevitable la administración conjunta de estos medicamentos con Rosuvastatina, se debe analizar detenidamente el beneficio y el riesgo del tratamiento concomitante y los ajustes posológicos de Rosuvastatina (ver sección 2.5).

Nuevas contraindicaciones

Rosuvastatina está contraindicado:

- En pacientes con hipersensibilidad a la rosuvastatina o a alguno de los excipientes (incluidos en la sección 1).
- En pacientes con enfermedad hepática activa incluyendo elevaciones persistentes, injustificadas de las transaminasas séricas y cualquier aumento de las transaminasas séricas que supere tres veces el límite superior normal (LSN).
- En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).
- En pacientes con miopatía.
- En pacientes que reciben una combinación concomitante de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (ver la sección 2.5).
- En pacientes con tratamiento concomitante con ciclosporina.
- Durante el embarazo y lactancia y en mujeres en edad fértil que no estén empleando métodos anticonceptivos apropiados.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Nuevas precauciones o advertencias

Efectos renales

Se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con dosis altas de Rosuvastatina, en particular 40 mg, en los que fue transitoria o intermitente en la mayoría de los casos. No se ha demostrado que la proteinuria sea indicativa de enfermedad renal aguda o progresiva (ver sección 2.8). La frecuencia de notificación de acontecimientos renales graves en el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg. Debe considerarse realizar una evaluación de la función renal durante el seguimiento rutinario de pacientes que estén siendo tratados con dosis de 40 mg.

Efectos musculoesqueléticos

En pacientes tratados con Rosuvastatina se han registrado efectos sobre el músculo esquelético, por ej. mialgia, miopatía y, raramente, rabdomiólisis con todas las dosis, especialmente con dosis superiores a 20 mg. Se han registrado casos muy raros de rabdomiólisis con el uso de ezetimiba en combinación con inhibidores de la HMG-CoA reductasa. No se puede descartar una interacción farmacodinámica (ver sección 2.5) y se debe tener cuidado con el uso concomitante. Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la frecuencia de notificaciones de rabdomiólisis asociada a Rosuvastatina durante el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg.

Medida de la Creatina cinasa

No deben medirse los niveles de creatina cinasa (CK) después de la realización de ejercicio intenso o en presencia de una posible causa alternativa del aumento de CK que pueda influir en la interpretación de los resultados. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados ($>5 \times \text{LSN}$) se deberá realizar de nuevo el ensayo al cabo de 5-7 días para confirmar los resultados. Si el nuevo ensayo confirma los valores iniciales de CK $>5 \times \text{LSN}$, no se deberá iniciar el tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento

Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, Rosuvastatina debe prescribirse con precaución a pacientes con factores de predisposición a rabdomiólisis, tales como:

- insuficiencia renal
- hipotiroidismo
- historial personal o familiar de alteraciones musculares hereditarias
- historial de toxicidad muscular previa con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato
- alcoholismo
- edad > 70 años
- situaciones en las que pueda producirse un aumento de los niveles plasmáticos (ver las secciones 2.2, 2.5 y 3.2)
- uso concomitante de fibratos.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En dichos pacientes el riesgo del tratamiento debe considerarse en relación al posible beneficio del tratamiento y se recomienda la realización de una monitorización clínica. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados ($>5 \times \text{LSN}$) no se deberá iniciar el tratamiento.

Durante el tratamiento

Debe pedirse a los pacientes que comuniquen inmediatamente cualquier dolor muscular, debilidad o calambres injustificados, en particular si están asociados a malestar o fiebre. Deben medirse los niveles de CK en estos pacientes. En el caso de que los niveles de CK sean notablemente elevados ($>5 \times \text{LSN}$) o si los síntomas musculares son graves y provocan malestar diario (incluso si los niveles de CK son $\leq 5 \times \text{LSN}$), debe interrumpirse el tratamiento. Si los síntomas remiten y los niveles de CK vuelven a la normalidad, entonces puede considerarse el re-establecimiento del tratamiento con Rosuvastatina o un inhibidor de la HMG-CoA reductasa alternativo a la dosis mínima y bajo una estrecha monitorización. La monitorización rutinaria de los niveles de CK en pacientes asintomáticos no está justificada. Se han notificado casos muy raros de una miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con estatinas, incluida la rosuvastatina. La MNIM se caracteriza clínicamente por una debilidad muscular proximal y unos niveles elevados de creatina cinasa sérica que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con estatinas.

En los ensayos clínicos no hubo evidencia de un aumento de los efectos musculoesqueléticos en el reducido número de pacientes tratados con Rosuvastatina y tratamiento concomitante. Sin embargo, se ha observado un aumento de la incidencia de miositis y miopatía en pacientes que reciben otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa junto con derivados del ácido fibrótico incluido gemfibrozilo, ciclosporina, ácido nicotínico, antifúngicos tipo azol, inhibidores de la proteasa y antibióticos macrólidos. El gemfibrozilo aumenta el riesgo de miopatía cuando se administra de forma concomitante con algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de Rosuvastatina y gemfibrozilo. El beneficio de alteraciones adicionales en los niveles lipídicos por el uso concomitante de Rosuvastatina con fibratos o niacina se debe sopesar cuidadosamente frente a los riesgos potenciales de tales combinaciones. La dosis de 40 mg está contraindicada con el uso concomitante de un fibrato (ver las secciones 2.5 y 2.8).

Rosuvastatina no se puede administrar de forma concomitante con formulaciones de ácido fusídico o en los 7 días posteriores a la interrupción del tratamiento con ácido fusídico. En pacientes en los que el uso de ácido fusídico sistémico se considere esencial, el tratamiento con estatinas se debe interrumpir mientras dure el tratamiento con ácido fusídico. Se han producido notificaciones de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían ácido fusídico y estatinas en combinación (ver sección 2.5). Se recomienda a los pacientes que busquen consejo médico inmediatamente si experimentan cualquier síntoma de debilidad, dolor o sensibilidad muscular. La terapia con estatinas puede reintroducirse siete días después de la última dosis de ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, en las que sea necesario el uso de ácido fusídico sistémico, por ej. para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de una administración de forma concomitante de

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Rosuvastatina y ácido fusídico solo se debe considerar caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

No debe emplearse Rosuvastatina en pacientes con trastornos agudos graves sugerentes de miopatía o que predispongan al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis (p.ej. sepsis, hipotensión, intervención quirúrgica mayor, trauma, trastornos metabólicos, endocrinos o electrolíticos graves o convulsiones no controladas).

Efectos hepáticos

Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, Rosuvastatina debe usarse con precaución en pacientes que ingieran cantidades excesivas de alcohol y/o presenten un historial de enfermedad hepática.

Se recomienda la realización de pruebas hepáticas antes del inicio del tratamiento y 3 meses después de iniciado el tratamiento con Rosuvastatina. Si el nivel de transaminasas séricas sobrepasa 3 veces el límite superior normal se deberá interrumpir el tratamiento con Rosuvastatina o reducirse la dosis. La frecuencia de notificaciones de acontecimientos hepáticos graves (que consisten principalmente en un aumento de las transaminasas séricas) durante el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg.

En pacientes con hipercolesterolemia secundaria provocada por hipotiroidismo o síndrome nefrótico, la enfermedad subyacente debe ser tratada antes de iniciar el tratamiento con Rosuvastatina.

Raza

Los estudios farmacocinéticos muestran un aumento de la exposición en pacientes de origen asiático en comparación con los pacientes caucásicos (ver las secciones 2.2, 2.3 y 3.2).

Inhibidores de la Proteasa

Se ha observado mayor exposición sistémica a rosuvastatina en pacientes tratados concomitantemente con rosuvastatina y varios inhibidores de la proteasa en combinación con ritonavir. Se debe tener en cuenta tanto el beneficio de la reducción de los lípidos con el uso Rosuvastatina en pacientes con VIH que reciben inhibidores de la proteasa, como la posibilidad de que aumenten las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina al iniciar y aumentar la dosis de Rosuvastatina en pacientes tratados con inhibidores de la proteasa. No se recomienda el uso concomitante con algunos inhibidores de la proteasa a no ser que se ajuste la dosis de Rosuvastatina (ver las secciones 2.2 y 2.5).

Intolerancia a Lactosa

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por <unidad de dosis><unidad de volumen>; esto es, esencialmente “exento de sodio”

Enfermedad Pulmonar Intersticial

Se han registrado casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente con tratamientos a largo plazo (ver sección 2.8). Los principales signos que se presentan pueden incluir disnea, tos no productiva y deterioro del estado general de salud (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse el tratamiento con estatinas.

Diabetes Mellitus

Algunas evidencias sugieren que las estatinas como clase, elevan la glucosa en sangre y en algunos pacientes, con alto riesgo de diabetes en un futuro, pueden producir un nivel de hiperglucemia para el cual un cuidado convencional de la diabetes es apropiado. Este riesgo, sin embargo, está compensado con la reducción del riesgo vascular con las estatinas y por tanto no debería ser una razón para abandonar el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo (glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC>30kg/m², triglicéridos elevados, hipertensión) deberían ser controlados clínica y bioquímicamente de acuerdo con las directrices nacionales.

En el estudio JUPITER, la frecuencia global notificada de la diabetes mellitus fue un 2,8% en rosuvastatina y un 2,3% en placebo, principalmente en pacientes con un nivel de glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l.

Población Pediátrica

El estudio del crecimiento lineal (altura), peso, IMC (índice de masa corporal) y las características secundarias de la madurez sexual, según los estadios de Tanner en población pediátrica de 10 a 17 años de edad tratados con rosuvastatina está limitado a un periodo de dos años. En un estudio de 2 años de duración, no se detectó ningún efecto sobre el crecimiento, peso, IMC ni madurez sexual (ver sección 3.1). 8 de 22

En un ensayo clínico de niños y adolescentes a los que se les administró rosuvastatina durante 52 semanas, se observó un incremento de CK >10x LSN y aumento de los síntomas musculares tras el ejercicio o actividad física, con mayor frecuencia en comparación con los datos observados en los ensayos clínicos realizados en adultos (ver sección 2.8).

Reacciones adversas cutáneas graves

Se han informado reacciones farmacológicas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y síndrome de Stevens- Johnson (SJS) en asociación con el tratamiento de rosuvastatina. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de las

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



manifestaciones cutáneas graves y se los debe vigilar de cerca. El tratamiento debe suspenderse ante la primera aparición de erupción cutánea, lesiones de las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad cutánea.

Nuevas reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas con Rosuvastatina son generalmente de carácter leve y transitorio. En ensayos clínicos controlados menos del 4% de los pacientes tratados con Rosuvastatina abandonaron el estudio debido a las reacciones adversas.

Lista tabulada de reacciones adversas

Basándose en los datos de los estudios clínicos y en la amplia experiencia tras la comercialización, la tabla siguiente presenta el perfil de reacciones adversas de la rosuvastatina. Las reacciones adversas enumeradas a continuación están clasificadas según su frecuencia y por órganos o sistemas (SOC).

Las reacciones adversas se han clasificado en función de su frecuencia según la convención: Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muy raros ($< 1/10.000$); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2. Reacciones adversas basadas en la información obtenida de estudios clínicos y la experiencia poscomercialización



Órgano o sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos de la sangre y el sistema linfático</i>			Trombocitopenia		
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema		
<i>Trastornos endocrinos</i>	Diabetes mellitus ¹				
<i>Trastornos psiquiátricos</i>					Depresión
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Cefalea Mareos			Polineuropatía Pérdida de memoria	Neuropatía periférica Alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas)
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>					Tos Disnea
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Estreñimiento Náuseas Dolor abdominal		Pancreatitis		Diarrea
<i>Trastornos hepatobiliares</i>			Aumento de las transaminasas hepáticas	Ictericia Hepatitis	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Prurito Exantema Urticaria			Síndrome de Stevens-Johnson Reacción farmacológica
					con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Mialgia		Miopatía (incluida miositis) Rabdomiólisis Síndrome tipo lupus Rotura muscular	Artralgia	Alteraciones en los tendones, a veces agravadas por rotura Miopatía necrotizante mediada por el sistema inmunitario
<i>Trastornos renales y urinarios</i>				Hematuria	
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>				Ginecomastia	
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Astenia				Edema

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



¹. La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas $\geq 5,6$ mmol/l, IMC >30 kg/m², triglicéridos elevados, historia de hipertensión).

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de reacciones adversas al medicamento tiende a ser dosis-dependiente.

Efectos renales: se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con Rosuvastatina. Se observaron cambios en la proteinuria desde nada o trazas hasta un resultado ++ o superior en $<1\%$ de los pacientes en algún momento del tratamiento con 10 y 20 mg y aproximadamente en el 3% de los pacientes tratados con 40 mg. Con la dosis de 20 mg se observó un pequeño incremento en el cambio desde nada o trazas a +. En la mayoría de los casos, la proteinuria disminuye o desaparece de forma espontánea al continuar con el tratamiento, y no se ha demostrado que sea indicativa de enfermedad renal aguda o progresiva.

Se ha observado hematuria en pacientes tratados con Rosuvastatina y los datos clínicos muestran que la frecuencia de aparición es baja.

Efectos sobre el músculo esquelético: se han registrado efectos sobre el músculo esquelético, por ej. mialgia, miopatía (incluyendo miositis) y, muy raramente, rabdomiólisis con o sin fallo renal agudo con todas las dosis, en pacientes tratados con todas las dosis de Rosuvastatina y especialmente con dosis superiores a 20 mg.

Se ha observado un incremento dosis-dependiente de los niveles de CK en pacientes tratados con rosuvastatina, siendo la mayoría de los casos leves, asintomáticos y transitorios. Si los niveles de CK son elevados ($>5 \times \text{LSN}$), se deberá interrumpir el tratamiento (ver sección 2.4).

Efectos hepáticos: como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se ha observado un incremento dosis-dependiente de las transaminasas en un reducido número de pacientes tratados con rosuvastatina; la mayoría de los casos fueron leves, asintomáticos y transitorios.

Las siguientes reacciones adversas han sido registradas con algunas estatinas:

Disfunción sexual.

Casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente en tratamientos a largo plazo (ver sección 2.4).

La frecuencia de notificaciones de rabdomiólisis, acontecimientos renales graves y acontecimientos hepáticos graves (que consisten principalmente en el aumento de las transaminasas hepáticas) es mayor con la dosis de 40 mg.

Población pediátrica: En un ensayo clínico de 52 semanas de duración de tratamiento, realizado en niños y adolescentes, se observó un incremento en los niveles de creatina

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



cinasa >10xLSN y aumento de los síntomas musculares después del ejercicio o actividad física, con mayor frecuencia en comparación con los datos de seguridad observados en los ensayos clínicos en adultos (ver sección 2.4). En otros aspectos, el perfil de seguridad de la rosuvastatina fue similar en niños y adolescentes en comparación con adultos.

Nuevas interacciones

Efectos de los medicamentos administrados conjuntamente con la rosuvastatina

Inhibidores de proteínas transportadoras: la rosuvastatina es un sustrato de ciertas proteínas transportadoras, incluyendo el transportador de captación hepática OATP1B1 y el transportador de eflujo BCRP. La administración concomitante de Rosuvastatina con inhibidores de estas proteínas transportadoras puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina y aumentar el riesgo de miopatía (ver las secciones 2.2, 2.4 y 2.5 Tabla 1).

Ciclosporina: durante el tratamiento concomitante con Rosuvastatina y ciclosporina, los valores del AUC de rosuvastatina fueron, como media, 7 veces superiores a los observados en individuos sanos (ver Tabla 1). Rosuvastatina está contraindicado en pacientes tratados concomitantemente con ciclosporina (ver sección 2.3). La administración concomitante de Rosuvastatina y ciclosporina no afectó a las concentraciones plasmáticas de la ciclosporina.

Inhibidores de la proteasa: aunque se desconoce el mecanismo exacto de interacción, el uso concomitante de los inhibidores de la proteasa puede aumentar de manera importante la exposición a la rosuvastatina (ver Tabla 1). Por ejemplo, en un estudio farmacocinético, la administración concomitante de 10 mg de rosuvastatina y un medicamento compuesto por la combinación de dos inhibidores de la proteasa (300 mg de atazanavir/100 mg de ritonavir) en individuos sanos se asoció con un aumento de aproximadamente tres y siete veces, respectivamente en el AUC y la C_{max}. Se puede considerar el uso concomitante de Rosuvastatina y algunas combinaciones de inhibidores de la proteasa tras analizar detenidamente ajustes posológicos de Rosuvastatina basados en el aumento esperado de la exposición a la rosuvastatina (ver las secciones 2.2, 2.4 y 2.5 Tabla 1).

Gemfibrozilo y otros medicamentos reductores del colesterol: la administración concomitante de Rosuvastatina y gemfibrozilo duplicó la C_{max} y el AUC de la rosuvastatina (ver sección 2.4).

De acuerdo con los resultados de los estudios de interacción específica no se espera ninguna interacción farmacocinética significativa con el fenofibrato, sin embargo, sí podría darse una interacción farmacodinámica. El gemfibrozilo, fenofibrato, otros fibratos y dosis hipolipemiantes (mayores o iguales a 1 g/día) de niacina (ácido nicotínico), aumentan el riesgo de miopatía cuando se administran de forma concomitante con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, probablemente debido a que pueden provocar miopatía cuando se administran solos. La dosis de 40 mg está contraindicada con el uso concomitante con

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



fibratos (ver las secciones 2.3 y 2.4). Estos pacientes deberán iniciar también el tratamiento con una dosis de 5 mg.

Ezetimiba: el uso concomitante de Rosuvastatina 10 mg con 10 mg de ezetimiba provocó un aumento de 1,2 veces en el AUC de rosuvastatina en sujetos hipercolesterolémicos (Tabla 1). Sin embargo, no se puede descartar una interacción farmacodinámica, en términos de reacciones adversas, entre Rosuvastatina y ezetimiba (ver sección 2.4).

Antiácidos: la administración concomitante de Rosuvastatina con una suspensión antiácida a base de hidróxido de aluminio y magnesio, originó una disminución de la concentración plasmática de la rosuvastatina de 50% aproximadamente. Este efecto se vio mitigado cuando se administró el antiácido 2 horas después de la administración de Rosuvastatina. No se ha establecido la importancia clínica de esta interacción.

Ticagrelor: Ticagrelor puede causar insuficiencia renal y puede afectar la excreción renal de rosuvastatina, aumentando el riesgo de acumulación de rosuvastatina. En algunos casos, la coadministración de ticagrelor y rosuvastatina condujo a una disminución de la función renal, aumento del nivel de CPK y rabdomiólisis.

Clopidogrel: Se ha demostrado que clopidogrel aumenta la exposición a rosuvastatina en pacientes en 2 veces (AUC) y 1,3 veces (C_{máx}) después de la administración de una dosis de 300 mg de clopidogrel, y en 1,4 veces (AUC) sin efecto sobre la C_{máx} después de la administración repetida de una dosis de 75 mg dosis de clopidogrel.

Eritromicina: el uso concomitante de Rosuvastatina y eritromicina originó una disminución del 20% del AUC y una disminución del 30% de la C_{max} de la rosuvastatina. Esta interacción puede estar causada por un incremento en la motilidad intestinal provocada por la eritromicina.

Enzimas del citocromo P450: los resultados de los estudios in vitro e in vivo muestran que la rosuvastatina no es ni un inhibidor ni un inductor de las isoenzimas del citocromo P450. Además, la rosuvastatina es un sustrato con poca afinidad para estas isoenzimas. Por lo tanto, no se esperan interacciones medicamentosas debidas al metabolismo mediado por el citocromo P450. No se han observado interacciones clínicamente importantes entre la rosuvastatina y el fluconazol (un inhibidor CYP2C9 y CYP3A4) ni el ketoconazol (un inhibidor de CYP2A6 y CYP3A4).

Interacciones que precisan ajustes posológicos de la rosuvastatina (ver también Tabla 1): Cuando sea necesario administrar Rosuvastatina conjuntamente con otros medicamentos conocidos por aumentar la exposición a la rosuvastatina, debe ajustarse la dosis de Rosuvastatina. Empezar con una dosis de 5 mg de Rosuvastatina una vez al día si el

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



aumento esperado de la exposición (AUC) es de aproximadamente el doble o más. La dosis máxima diaria de Rosuvastatina se ajustará de modo que no sea probable que la exposición prevista a la rosuvastatina sea mayor que la de una dosis diaria de 40 mg de Rosuvastatina tomada sin medicamentos que interaccionen, por ejemplo, una dosis de 20 mg de Rosuvastatina con gemfibrozilo (aumento de 1,9 veces) y una dosis de 10 mg de Rosuvastatina en combinación con atazanavir/ritonavir (aumento de 3,1 veces).

Si se observa que el medicamento aumenta el AUC de la rosuvastatina menos de 2 veces, no es necesario disminuir la dosis inicial pero se debe tener cuidado si la dosis de Rosuvastatina es mayor de 20 mg.

Tabla 1. Efecto de los medicamentos administrados de forma conjunta sobre la exposición a la rosuvastatina (AUC; con objeto de disminuir la magnitud) en los ensayos clínicos publicados

Aumento del AUC de la rosuvastatina 2 veces o mayor de 2 veces			
Posología del medicamento con el que interacciona	Posología de la rosuvastatina	Variación del AUC de rosuvastatina*	
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + voxilaprevir (100 mg) una vez al día durante 15 días	100 mg dosis única	↑ 7,39-veces	
Ciclosporina, de 75 mg a 200 mg 2 veces al día, 6 meses	10 mg 1 vez al día, 10 días	↑ 7,1 veces	
Darolutamida 600 mg dos veces al día, 5 días	5 mg, dosis única	↑ 5,2-veces	
Regorafenib 160 mg, 1 vez al día, 14 días	5 mg, dosis única	3,8-veces ↑	
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1 vez al día, 8 días	10 mg, dosis única	↑ 3,1 veces	
Velpatasvir 100 mg, 1 vez al día	10 mg, dosis única	2,7-veces ↑	
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg una vez al día/dasabuvir 400 mg 2 veces al día, 14 días	5 mg, dosis única	2,6-veces ↑	
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50mg una vez al día, 11 días	10 mg, dosis única	2,3-veces ↑	
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg una vez al día, 7 días	5 mg una vez al día, 7 días	2,2-veces ↑	
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg 2 veces al día, 17 días	20 mg 1 vez al día, 7 días	↑ 2,1 veces	
Clopidogrel 300 mg de carga, seguidos de 75 mg a las 24 horas	20 mg, dosis única	↑ 2 veces	
Clopidogrel 300 mg de carga, seguidos de 75mg OD, 7 días	40mg, dosis única	↑ 2 veces, ↑ 1-4 veces	
Gemfibrozilo 600 mg 2 veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	↑ 1,9 veces	
Aumento del AUC de la rosuvastatina menos de 2 veces			
Posología del medicamento con el que interacciona	Posología de la rosuvastatina	Variación del AUC de rosuvastatina*	
Eltrombopag 75 mg 1 vez al día, 5 días	10 mg, dosis única	↑ 1,6 veces	
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg 2 veces al día, 7 días	10 mg 1 vez al día, 7 días	↑ 1,5 veces	
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg 2 veces al día, 11 días	10 mg, dosis única	↑ 1,4 veces	
Dronedarona 400 mg 2 veces al día	No disponible	↑ 1,4 veces	
Itraconazol 200 mg 1 vez al día, 5 días	10 mg, dosis única	↑ 1,4 veces**	
Ezetimiba 10 mg 1 vez al día, 14 días	10 mg, 1 vez al día, 14 días	↑ 1,2 veces**	
Disminución en el AUC de la rosuvastatina			
Posología del medicamento con el que interacciona	Posología de la rosuvastatina	Variación del AUC de rosuvastatina*	
Eritromicina 500 mg 4 veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	↓ 20%	
Baicalina 50 mg 3 veces al día, 14 días	20 mg, dosis única	↓ 47%	

* Los datos que se presentan como una variación de x veces representan una relación simple entre la administración conjunta y la rosuvastatina en monoterapia. Los datos que se presentan como % de variación representan el % de diferencia respecto a la rosuvastatina en monoterapia. El aumento se indica como "↑", disminución como "↓".

** Se han realizado varios estudios de interacción con diferentes posologías de Rosuvastatina, la tabla muestra la relación más significativa

AUC = área bajo la curva

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La coadministración de los siguientes medicamentos/combinaciones de medicamentos no tienen un efecto clínicamente significativo en el AUC de la rosuvastatina:

Aleglitazar 0,3 mg durante 7 días; fenofibrato 67 mg, 7 días tomado 3 veces al día; fluconazol 200 mg, 11 días tomado una vez al día; fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg, 8 días tomado dos veces al día; ketoconazol 200 mg, 7 días tomado dos veces al día; rifampicina 450 mg, 7 días tomado una vez al día; silimarina 140 mg, 5 días tomado tres veces al día.

Efectos de rosuvastatina sobre los medicamentos administrados conjuntamente

Antagonistas de la vitamina K: como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el inicio del tratamiento o la escalada de la dosis con Rosuvastatina en pacientes tratados de forma concomitante con antagonistas de la vitamina K (p.ej. warfarina u otros anticoagulantes cumarínicos) puede dar lugar a incrementos del Índice Normalizado Internacional (INR). La interrupción del tratamiento o la disminución de la dosis de Rosuvastatina pueden resultar en una disminución del INR. En tales casos, es recomendable llevar a cabo una monitorización adecuada del INR.

Anticonceptivos orales/terapia hormonal sustitutiva (THS): la administración conjunta de Rosuvastatina y un anticonceptivo oral originó un incremento del AUC de etinilestradiol y norgestrel del 26% y 34%, respectivamente. Deben tenerse en cuenta estos aumentos de los niveles plasmáticos a la hora de establecer la dosis del anticonceptivo oral. No hay datos farmacocinéticos disponibles de pacientes con tratamiento concomitante de Rosuvastatina y THS, por lo tanto, no se puede descartar un efecto similar. Sin embargo, durante los ensayos clínicos, esta combinación fue empleada ampliamente por mujeres y fue bien tolerada.

Otros medicamentos:

Digoxina: De acuerdo con los resultados de estudios específicos de interacción no se esperan interacciones importantes con la digoxina.

Ácido fusídico: No se han realizado estudios de interacción con rosuvastatina y ácido fusídico. El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, se puede ver aumentada por la administración de forma concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. El mecanismo de esta interacción (ya sea farmacodinámico o farmacocinético, o ambos) aún se desconoce. Se han producido notificaciones de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían esta combinación.

Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, el tratamiento con Rosuvastatina se debe interrumpir durante el tratamiento con ácido fusídico.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Población pediátrica: solo se han realizado estudios de interacción en adultos. Se desconoce la magnitud de la interacción en la población pediátrica.

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

3.1.9.26 ROSUVASTATINA 40 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20130837

Radicado : 20211193239

Fecha : 23/09/2021

Interesado : SANOFI-ADVENTIS DE COLOMBIA S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene rosuvastatina cálcica 41,600 mg equivalente a rosuvastatina base 40mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

En pacientes adultos con hipercolesterolemia: - hipercolesterolemia primaria (tipo iia, incluyendo la hipercolesterolemia familiar heterocigota) o dislipidemia mixta (tipo iib) como coadyuvante de una dieta, cuando resulta insuficiente la respuesta a la dieta y a otros tratamientos no farmacológicos. - hipercolesterolemia familiar homocigota, como coadyuvante de una dieta y de otros tratamientos hipolipemiantes, o si tales tratamientos son inadecuados. - prevención de eventos cardiovasculares: en pacientes adultos con un riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular aterosclerosica basado en la presencia de marcadores de riesgo de enfermedad cardiovascular, tales como nivel elevado de pcr de alta sensibilidad (pcr-hs), edad, hipertensión, hdl-c bajo, tabaquismo o una historia familiar de enfermedad cardiaca prematura, rosuvastatina está indicada para reducir la mortalidad y el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (muerte cardiovascular, ataque cerebrovascular, im, angina inestable, o revascularización arterial). En niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad: rosuvastatina está indicada para reducir el colesterol total, c-ldl y la apo b en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota (hefh).

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. En pacientes con enfermedad hepática activa, lo cual incluye elevaciones persistentes e inexplicables de las concentraciones séricas de transaminasa, así como un aumento de dichas concentraciones a más de tres veces el límite superior normal. En pacientes con insuficiencia renal grave. La dosis de 40 mg está contraindicada en los pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



la creatinina < 60 ml/min). En pacientes con miopatía. Pacientes que reciben un tratamiento concomitante con ciclosporina. Durante el embarazo y la lactancia y en mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo apropiado. 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.

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 en interacciones
- Inserto Versión CO_ROSUVASTATINA_TAB REC_10MG & 20MG & 40MG_PIL_L
Fecha de revisión: 17 de septiembre del 2021 allegada mediante radicado No. 20211193239
- Información para prescribir versión CO_ROSUVASTATINA_TAB REC_40MG_PI_L
Fecha de revisión: 17 de septiembre del 2021 allegada mediante radicado No. 20211193239

Nueva dosificación

Antes de iniciar el tratamiento, el paciente debe someterse a una dieta estándar para reducir los niveles de colesterol que continuará durante el tratamiento. La dosis debe ser individualizada de acuerdo con el objetivo del tratamiento y la respuesta del paciente empleando las guías de tratamiento actuales.

Rosuvastatina puede administrarse a cualquier hora del día, con o sin alimentos.

Tratamiento de la hipercolesterolemia

La dosis inicial recomendada es 5 ó 10 mg vía oral, una vez al día tanto en pacientes que no hayan recibido estatinas como en pacientes que hayan sido tratados previamente con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa. En la elección de la dosis de inicio deberá tenerse en cuenta el nivel de colesterol del paciente y el posible riesgo cardiovascular, así como el riesgo potencial de reacciones adversas (ver a continuación). Si fuera necesario, tras 4 semanas puede aumentarse la dosis hasta el siguiente nivel de dosis, (ver sección 3.1). Debido al aumento de notificaciones de reacciones adversas con la dosis de 40 mg en comparación con las dosis menores (ver sección 2.8), solamente se considerará un ajuste final a la dosis máxima de 40 mg en pacientes con hipercolesterolemia severa con alto riesgo cardiovascular (especialmente pacientes con hipercolesterolemia familiar) que no alcancen sus objetivos de tratamiento con 20 mg, y en los que se llevará a cabo un

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



seguimiento rutinario (ver sección 2.4). Se recomienda iniciar la dosis de 40 mg bajo la supervisión de un especialista.

Prevención de Eventos Cardiovasculares

En el estudio sobre reducción del riesgo de eventos cardiovasculares, la dosis utilizada fue de 20 mg al día (ver sección 3.1).

Población pediátrica

Su uso en población pediátrica se debe llevar a cabo por especialistas.

Uso en niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad, (en el estadio <II-V de Tanner) Hipercolesterolemia familiar heterocigótica

La dosis de inicio recomendada para niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, es de 5 mg diarios.

- En niños de 6 a 9 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, el rango de dosis habitual es de 5-10 mg vía oral una vez al día. No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de dosis superiores a 10 mg en esta población.
- En niños de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, el rango de dosis habitual es de 5-20 mg vía oral una vez al día. No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de dosis superiores a 20 mg en esta población.

Las dosis se deben individualizar y ajustar de acuerdo con la respuesta y la tolerabilidad de los pacientes pediátricos, como figura en las recomendaciones para tratamiento pediátrico (ver sección 2.4). Los niños y adolescentes se deben someter a una dieta estándar específica para reducir el colesterol antes de iniciar el tratamiento con rosuvastatina; esta dieta se debe mantener durante todo el tratamiento.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica

En niños de 6 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar homocigótica, la dosis máxima recomendada es de 20 mg una vez al día.

Se recomienda una dosis inicial de 5 a 10 mg una vez al día dependiendo de la edad, peso y tratamiento previo con estatinas. La titulación hasta la dosis máxima de 20 mg una vez al día se debe llevar a cabo dependiendo de la respuesta individual y la tolerabilidad de los pacientes pediátricos, tal y como se aconseja en las recomendaciones de tratamiento pediátrico (ver sección 2.4). Los niños y adolescentes deben comenzar con una dieta estándar para la reducción del colesterol antes de iniciar el tratamiento con rosuvastatina; se debe continuar con esta dieta durante el tratamiento con rosuvastatina.

Existe experiencia limitada con dosis distintas a 20 mg en esta población.

Los comprimidos de 40 mg no son adecuados para el uso en población pediátrica.

Niños menores de 6 años de edad:

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



No se ha estudiado la seguridad y eficacia en el uso en niños menores de 6 años de edad. Por lo tanto, no se recomienda administrar Rosuvastatina en niños menores de 6 años de edad.

Uso en ancianos

En pacientes mayores de 70 años, se recomienda una dosis de inicio de 5 mg (ver sección 2.4). No es necesario ningún otro ajuste de la dosis en relación a la edad.

Uso en pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina <60 ml/min) la dosis de inicio recomendada es de 5 mg. En pacientes con insuficiencia renal grave el uso de Rosuvastatina está contraindicado a cualquier dosis (ver las secciones 2.3 y 3.2).

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

No hubo aumento de la exposición sistémica a la rosuvastatina en pacientes con puntuaciones de 7 o menos en la escala de Child-Pugh. Sin embargo, sí se ha observado un aumento de la exposición sistémica en pacientes con puntuación de 8 y 9 en la escala de Child-Pugh (ver sección 3.2). En estos pacientes debe considerarse la realización de una evaluación de la función renal (ver sección 2.4). No existe experiencia en sujetos con valores de Child-Pugh superiores a 9. Rosuvastatina está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa (ver sección 2.3).

Raza

Se ha observado una exposición sistémica aumentada en pacientes de origen asiático (ver las secciones 2.3, 2.4 y 3.2). En pacientes de origen asiático, la dosis de inicio recomendada es de 5 mg. La dosis de 40 mg está contraindicada en estos pacientes.

Polimorfismos genéticos

Se sabe que tipos específicos de polimorfismos genéticos pueden provocar una exposición aumentada a la rosuvastatina (ver sección 3.2). En los pacientes que se sabe que presentan estos tipos de polimorfismos, se recomienda una dosis diaria menor de Rosuvastatina.

Uso en pacientes con factores de predisposición a la miopatía

En pacientes con factores de predisposición a la miopatía, la dosis de inicio recomendada es de 5 mg (ver sección 2.4). La dosis de 40 mg está contraindicada en algunos de estos pacientes (ver sección 2.3).

Tratamiento concomitante

La rosuvastatina es un sustrato de varias proteínas transportadoras (por ej., OATP1B1 y BCRP). El riesgo de miopatía (incluida rabdomiólisis) es mayor cuando Rosuvastatina se administra de forma concomitante con algunos medicamentos que aumentan la concentración plasmática de rosuvastatina debido a las interacciones con estas proteínas transportadoras (por ej., ciclosporina y determinados inhibidores de la proteasa, como

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



combinaciones de ritonavir con atazanavir, lopinavir y/o tipranavir; ver las secciones 2.4 y 2.5). Siempre que sea posible, deben considerarse una medicación alternativa, y, si fuese necesario, considerar suspender temporalmente el tratamiento con Rosuvastatina. En aquellas situaciones en las que sea inevitable la administración conjunta de estos medicamentos con Rosuvastatina, se debe analizar detenidamente el beneficio y el riesgo del tratamiento concomitante y los ajustes posológicos de Rosuvastatina (ver sección 2.5).

Nuevas contraindicaciones

Rosuvastatina está contraindicado:

- en pacientes con hipersensibilidad a la rosuvastatina o a alguno de los excipientes (incluidos en la sección 1).
- en pacientes con enfermedad hepática activa incluyendo elevaciones persistentes, injustificadas de las transaminasas séricas y cualquier aumento de las transaminasas séricas que supere tres veces el límite superior normal (LSN).
- en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).
- en pacientes con miopatía.
- en pacientes que reciben una combinación concomitante de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (ver la sección 2.5).
- en pacientes con tratamiento concomitante con ciclosporina.
- durante el embarazo y lactancia y en mujeres en edad fértil que no estén empleando métodos anticonceptivos apropiados.

Nuevas precauciones o advertencias

Efectos renales

Se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con dosis altas de Rosuvastatina, en particular 40 mg, en los que fue transitoria o intermitente en la mayoría de los casos. No se ha demostrado que la proteinuria sea indicativa de enfermedad renal aguda o progresiva (ver sección 2.8). La frecuencia de notificación de acontecimientos renales graves en el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg. Debe considerarse realizar una evaluación de la función renal durante el seguimiento rutinario de pacientes que estén siendo tratados con dosis de 40 mg.

Efectos musculoesqueléticos

En pacientes tratados con Rosuvastatina se han registrado efectos sobre el músculo esquelético, por ej. mialgia, miopatía y, raramente, rabdomiólisis con todas las dosis, especialmente con dosis superiores a 20 mg. Se han registrado casos muy raros de rabdomiólisis con el uso de ezetimiba en combinación con inhibidores de la HMG-CoA reductasa. No se puede descartar una interacción farmacodinámica (ver sección 2.5) y se debe tener cuidado con el uso concomitante. Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la frecuencia de notificaciones de rabdomiólisis asociada a Rosuvastatina durante el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Medida de la Creatina cinasa

No deben medirse los niveles de creatina cinasa (CK) después de la realización de ejercicio intenso o en presencia de una posible causa alternativa del aumento de CK que pueda influir en la interpretación de los resultados. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados ($>5 \times \text{LSN}$) se deberá realizar de nuevo el ensayo al cabo de 5-7 días para confirmar los resultados. Si el nuevo ensayo confirma los valores iniciales de CK $>5 \times \text{LSN}$, no se deberá iniciar el tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento

Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, Rosuvastatina debe prescribirse con precaución a pacientes con factores de predisposición a rabdomiólisis, tales como:

- insuficiencia renal
- hipotiroidismo
- historial personal o familiar de alteraciones musculares hereditarias
- historial de toxicidad muscular previa con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato
- alcoholismo
- edad > 70 años
- situaciones en las que pueda producirse un aumento de los niveles plasmáticos (ver las secciones 2.2, 2.5 y 3.2)
- uso concomitante de fibratos.

En dichos pacientes el riesgo del tratamiento debe considerarse en relación al posible beneficio del tratamiento y se recomienda la realización de una monitorización clínica. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados ($>5 \times \text{LSN}$) no se deberá iniciar el tratamiento.

Durante el tratamiento

Debe pedirse a los pacientes que comuniquen inmediatamente cualquier dolor muscular, debilidad o calambres injustificados, en particular si están asociados a malestar o fiebre. Deben medirse los niveles de CK en estos pacientes. En el caso de que los niveles de CK sean notablemente elevados ($>5 \times \text{LSN}$) o si los síntomas musculares son graves y provocan malestar diario (incluso si los niveles de CK son $\leq 5 \times \text{LSN}$), debe interrumpirse el tratamiento. Si los síntomas remiten y los niveles de CK vuelven a la normalidad, entonces puede considerarse el re-establecimiento del tratamiento con Rosuvastatina o un inhibidor de la HMG-CoA reductasa alternativo a la dosis mínima y bajo una estrecha monitorización. La monitorización rutinaria de los niveles de CK en pacientes asintomáticos no está justificada. Se han notificado casos muy raros de una miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con estatinas, incluida la rosuvastatina. La MNIM se caracteriza clínicamente por una debilidad muscular proximal y unos niveles elevados de creatina cinasa sérica que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con estatinas.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En los ensayos clínicos no hubo evidencia de un aumento de los efectos musculoesqueléticos en el reducido número de pacientes tratados con Rosuvastatina y tratamiento concomitante. Sin embargo, se ha observado un aumento de la incidencia de miositis y miopatía en pacientes que reciben otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa junto con derivados del ácido fíbrico incluido gemfibrozilo, ciclosporina, ácido nicotínico, antifúngicos tipo azol, inhibidores de la proteasa y antibióticos macrólidos. El gemfibrozilo aumenta el riesgo de miopatía cuando se administra de forma concomitante con algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de Rosuvastatina y gemfibrozilo. El beneficio de alteraciones adicionales en los niveles lipídicos por el uso concomitante de Rosuvastatina con fibratos o niacina se debe sopesar cuidadosamente frente a los riesgos potenciales de tales combinaciones. La dosis de 40 mg está contraindicada con el uso concomitante de un fibrato (ver las secciones 2.5 y 2.8).

Rosuvastatina no se puede administrar de forma concomitante con formulaciones de ácido fusídico o en los 7 días posteriores a la interrupción del tratamiento con ácido fusídico. En pacientes en los que el uso de ácido fusídico sistémico se considere esencial, el tratamiento con estatinas se debe interrumpir mientras dure el tratamiento con ácido fusídico. Se han producido notificaciones de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían ácido fusídico y estatinas en combinación (ver sección 2.5). Se recomienda a los pacientes que busquen consejo médico inmediatamente si experimentan cualquier síntoma de debilidad, dolor o sensibilidad muscular. La terapia con estatinas puede reintroducirse siete días después de la última dosis de ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, en las que sea necesario el uso de ácido fusídico sistémico, por ej. para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de una administración de forma concomitante de Rosuvastatina y ácido fusídico solo se debe considerar caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

No debe emplearse Rosuvastatina en pacientes con trastornos agudos graves sugerentes de miopatía o que predispongan al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis (p.ej. sepsis, hipotensión, intervención quirúrgica mayor, trauma, trastornos metabólicos, endocrinos o electrolíticos graves o convulsiones no controladas).

Efectos hepáticos

Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, Rosuvastatina debe usarse con precaución en pacientes que ingieran cantidades excesivas de alcohol y/o presenten un historial de enfermedad hepática.

Se recomienda la realización de pruebas hepáticas antes del inicio del tratamiento y 3 meses después de iniciado el tratamiento con Rosuvastatina. Si el nivel de transaminasas séricas sobrepasa 3 veces el límite superior normal se deberá interrumpir el tratamiento con Rosuvastatina o reducirse la dosis. La frecuencia de notificaciones de acontecimientos hepáticos graves (que consisten principalmente en un aumento de las transaminasas séricas) durante el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En pacientes con hipercolesterolemia secundaria provocada por hipotiroidismo o síndrome nefrótico, la enfermedad subyacente debe ser tratada antes de iniciar el tratamiento con Rosuvastatina.

Raza

Los estudios farmacocinéticos muestran un aumento de la exposición en pacientes de origen asiático en comparación con los pacientes caucásicos (ver las secciones 2.2, 2.3 y 3.2).

Inhibidores de la Proteasa

Se ha observado mayor exposición sistémica a rosuvastatina en pacientes tratados concomitantemente con rosuvastatina y varios inhibidores de la proteasa en combinación con ritonavir. Se debe tener en cuenta tanto el beneficio de la reducción de los lípidos con el uso Rosuvastatina en pacientes con VIH que reciben inhibidores de la proteasa, como la posibilidad de que aumenten las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina al iniciar y aumentar la dosis de Rosuvastatina en pacientes tratados con inhibidores de la proteasa. No se recomienda el uso concomitante con algunos inhibidores de la proteasa a no ser que se ajuste la dosis de Rosuvastatina (ver las secciones 2.2 y 2.5).

Intolerancia a Lactosa

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por <unidad de dosis><unidad de volumen>; esto es, esencialmente “exento de sodio”

Enfermedad Pulmonar Intersticial

Se han registrado casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente con tratamientos a largo plazo (ver sección 2.8). Los principales signos que se presentan pueden incluir disnea, tos no productiva y deterioro del estado general de salud (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse el tratamiento con estatinas.

Diabetes Mellitus

Algunas evidencias sugieren que las estatinas como clase, elevan la glucosa en sangre y en algunos pacientes, con alto riesgo de diabetes en un futuro, pueden producir un nivel de hiperglucemia para el cual un cuidado convencional de la diabetes es apropiado. Este riesgo, sin embargo, está compensado con la reducción del riesgo vascular con las estatinas y por tanto no debería ser una razón para abandonar el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo (glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC>30kg/m²,

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



triglicéridos elevados, hipertensión) deberían ser controlados clínica y bioquímicamente de acuerdo con las directrices nacionales.

En el estudio JUPITER, la frecuencia global notificada de la diabetes mellitus fue un 2,8% en rosuvastatina y un 2,3% en placebo, principalmente en pacientes con un nivel de glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l.

Población Pediátrica

El estudio del crecimiento lineal (altura), peso, IMC (índice de masa corporal) y las características secundarias de la madurez sexual, según los estadios de Tanner en población pediátrica de 10 a 17 años de edad tratados con rosuvastatina está limitado a un periodo de dos años. En un estudio de 2 años de duración, no se detectó ningún efecto sobre el crecimiento, peso, IMC ni madurez sexual (ver sección 3.1). 8 de 22

En un ensayo clínico de niños y adolescentes a los que se les administró rosuvastatina durante 52 semanas, se observó un incremento de CK $>10 \times$ LSN y aumento de los síntomas musculares tras el ejercicio o actividad física, con mayor frecuencia en comparación con los datos observados en los ensayos clínicos realizados en adultos (ver sección 2.8).

Reacciones adversas cutáneas graves

Se han informado reacciones farmacológicas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y síndrome de Stevens-Johnson (SJS) en asociación con el tratamiento de rosuvastatina. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de las manifestaciones cutáneas graves y se los debe vigilar de cerca. El tratamiento debe suspenderse ante la primera aparición de erupción cutánea, lesiones de las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad cutánea.

Nuevas reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas con Rosuvastatina son generalmente de carácter leve y transitorio. En ensayos clínicos controlados menos del 4% de los pacientes tratados con Rosuvastatina abandonaron el estudio debido a las reacciones adversas.

Lista tabulada de reacciones adversas

Basándose en los datos de los estudios clínicos y en la amplia experiencia tras la comercialización, la tabla siguiente presenta el perfil de reacciones adversas de la rosuvastatina. Las reacciones adversas enumeradas a continuación están clasificadas según su frecuencia y por órganos o sistemas (SOC).

Las reacciones adversas se han clasificado en función de su frecuencia según la convención: Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muy raros ($< 1/10.000$); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).



Tabla 2. Reacciones adversas basadas en la información obtenida de estudios clínicos y la experiencia poscomercialización

Órgano o sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos de la sangre y el sistema linfático</i>			Trombocitopenia		
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo		

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



			angioedema		
Trastornos endocrinos	Diabetes mellitus ¹				
Trastornos psiquiátricos					Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Mareos			Polineuropatía a Pérdida de memoria	Neuropatía periférica Alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					Tos Disnea
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento o Náuseas Dolor abdominal		Pancreatitis		Diarrea
Trastornos hepatobiliares			Aumento de las transaminasas hepáticas	Ictericia Hepatitis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito Exantema Urticaria			Síndrome de Stevens-Johnson Reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia		Miopatía (incluida miositis) Rabdomiólisis Síndrome tipo lupus Rotura muscular	Artralgia	Alteraciones en los tendones, a veces agravadas por rotura Miopatía necrotizante mediada por el sistema inmunitario
Trastornos renales y urinarios				Hematuria	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				Ginecomastia	

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia				Edema

¹La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas $\geq 5,6$ mmol/l, IMC >30 kg/m², triglicéridos elevados, historia de hipertensión).

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de reacciones adversas al medicamento tiende a ser dosis-dependiente.

Efectos renales: se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con Rosuvastatina. Se observaron cambios en la proteinuria desde nada o trazas hasta un resultado ++ o superior en $<1\%$ de los pacientes en algún momento del tratamiento con 10 y 20 mg y aproximadamente en el 3% de los pacientes tratados con 40 mg. Con la dosis de 20 mg se observó un pequeño incremento en el cambio desde nada o trazas a +. En la mayoría de los casos, la proteinuria disminuye o desaparece de forma espontánea al continuar con el tratamiento, y no se ha demostrado que sea indicativa de enfermedad renal aguda o progresiva. Se ha observado hematuria en pacientes tratados con Rosuvastatina y los datos clínicos muestran que la frecuencia de aparición es baja.

Efectos sobre el músculo esquelético: se han registrado efectos sobre el músculo esquelético, por ej. mialgia, miopatía (incluyendo miositis) y, muy raramente, rabdomiólisis con o sin fallo renal agudo con todas las dosis, en pacientes tratados con todas las dosis de Rosuvastatina y especialmente con dosis superiores a 20 mg. Se ha observado un incremento dosis-dependiente de los niveles de CK en pacientes tratados con rosuvastatina, siendo la mayoría de los casos leves, asintomáticos y transitorios. Si los niveles de CK son elevados ($>5 \times \text{LSN}$), se deberá interrumpir el tratamiento (ver sección 2.4).

Efectos hepáticos: como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se ha observado un incremento dosis-dependiente de las transaminasas en un reducido número de pacientes tratados con rosuvastatina; la mayoría de los casos fueron leves, asintomáticos y transitorios.

Las siguientes reacciones adversas han sido registradas con algunas estatinas:

Disfunción sexual.

Casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente en tratamientos a largo plazo (ver sección 2.4).

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La frecuencia de notificaciones de rabdomiólisis, acontecimientos renales graves y acontecimientos hepáticos graves (que consisten principalmente en el aumento de las transaminasas hepáticas) es mayor con la dosis de 40 mg.

Población pediátrica: En un ensayo clínico de 52 semanas de duración de tratamiento, realizado en niños y adolescentes, se observó un incremento en los niveles de creatinina $>10 \times \text{LSN}$ y aumento de los síntomas musculares después del ejercicio o actividad física, con mayor frecuencia en comparación con los datos de seguridad observados en los ensayos clínicos en adultos (ver sección 2.4). En otros aspectos, el perfil de seguridad de la rosuvastatina fue similar en niños y adolescentes en comparación con adultos.

Nuevas interacciones

Efectos de los medicamentos administrados conjuntamente con la rosuvastatina

Inhibidores de proteínas transportadoras: la rosuvastatina es un sustrato de ciertas proteínas transportadoras, incluyendo el transportador de captación hepática OATP1B1 y el transportador de eflujo BCRP. La administración concomitante de Rosuvastatina con inhibidores de estas proteínas transportadoras puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina y aumentar el riesgo de miopatía (ver las secciones 2.2, 2.4 y 2.5 Tabla 1).

Ciclosporina: durante el tratamiento concomitante con Rosuvastatina y ciclosporina, los valores del AUC de rosuvastatina fueron, como media, 7 veces superiores a los observados en individuos sanos (ver Tabla 1). Rosuvastatina está contraindicado en pacientes tratados concomitantemente con ciclosporina (ver sección 2.3). La administración concomitante de Rosuvastatina y ciclosporina no afectó a las concentraciones plasmáticas de la ciclosporina.

Inhibidores de la proteasa: aunque se desconoce el mecanismo exacto de interacción, el uso concomitante de los inhibidores de la proteasa puede aumentar de manera importante la exposición a la rosuvastatina (ver Tabla 1). Por ejemplo, en un estudio farmacocinético, la administración concomitante de 10 mg de rosuvastatina y un medicamento compuesto por la combinación de dos inhibidores de la proteasa (300 mg de atazanavir/100 mg de ritonavir) en individuos sanos se asoció con un aumento de aproximadamente tres y siete veces, respectivamente en el AUC y la C_{max}. Se puede considerar el uso concomitante de Rosuvastatina y algunas combinaciones de inhibidores de la proteasa tras analizar detenidamente ajustes posológicos de Rosuvastatina basados en el aumento esperado de la exposición a la rosuvastatina (ver las secciones 2.2, 2.4 y 2.5 Tabla 1).

Gemfibrozilo y otros medicamentos reductores del colesterol: la administración concomitante de Rosuvastatina y gemfibrozilo duplicó la C_{max} y el AUC de la rosuvastatina (ver sección 2.4).

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



De acuerdo con los resultados de los estudios de interacción específica no se espera ninguna interacción farmacocinética significativa con el fenofibrato, sin embargo, sí podría darse una interacción farmacodinámica. El gemfibrozilo, fenofibrato, otros fibratos y dosis hipolipemiantes (mayores o iguales a 1 g/día) de niacina (ácido nicotínico), aumentan el riesgo de miopatía cuando se administran de forma concomitante con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, probablemente debido a que pueden provocar miopatía cuando se administran solos. La dosis de 40 mg está contraindicada con el uso concomitante con fibratos (ver las secciones 2.3 y 2.4). Estos pacientes deberán iniciar también el tratamiento con una dosis de 5 mg.

Ezetimiba: el uso concomitante de Rosuvastatina 10 mg con 10 mg de ezetimiba provocó un aumento de 1,2 veces en el AUC de rosuvastatina en sujetos hipercolesterolémicos (Tabla 1). Sin embargo, no se puede descartar una interacción farmacodinámica, en términos de reacciones adversas, entre Rosuvastatina y ezetimiba (ver sección 2.4).

Antiácidos: la administración concomitante de Rosuvastatina con una suspensión antiácida a base de hidróxido de aluminio y magnesio, originó una disminución de la concentración plasmática de la rosuvastatina de 50% aproximadamente. Este efecto se vio mitigado cuando se administró el antiácido 2 horas después de la administración de Rosuvastatina. No se ha establecido la importancia clínica de esta interacción.

Ticagrelor: Ticagrelor puede causar insuficiencia renal y puede afectar la excreción renal de rosuvastatina, aumentando el riesgo de acumulación de rosuvastatina. En algunos casos, la coadministración de ticagrelor y rosuvastatina condujo a una disminución de la función renal, aumento del nivel de CPK y rabdomiólisis.

Clopidogrel: Se ha demostrado que clopidogrel aumenta la exposición a rosuvastatina en pacientes en 2 veces (AUC) y 1,3 veces (C_{máx}) después de la administración de una dosis de 300 mg de clopidogrel, y en 1,4 veces (AUC) sin efecto sobre la C_{máx} después de la administración repetida de una dosis de 75 mg dosis de clopidogrel.

Eritromicina: el uso concomitante de Rosuvastatina y eritromicina originó una disminución del 20% del AUC y una disminución del 30% de la C_{max} de la rosuvastatina. Esta interacción puede estar causada por un incremento en la motilidad intestinal provocada por la eritromicina.

Enzimas del citocromo P450: los resultados de los estudios in vitro e in vivo muestran que la rosuvastatina no es ni un inhibidor ni un inductor de las isoenzimas del citocromo P450. Además, la rosuvastatina es un sustrato con poca afinidad para estas isoenzimas. Por lo tanto, no se esperan interacciones medicamentosas debidas al metabolismo mediado por el citocromo P450. No se han observado interacciones clínicamente importantes entre la rosuvastatina y el fluconazol (un inhibidor CYP2C9 y CYP3A4) ni el ketoconazol (un inhibidor de CYP2A6 y CYP3A4).

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Interacciones que precisan ajustes posológicos de la rosuvastatina (ver también Tabla 1): Cuando sea necesario administrar Rosuvastatina conjuntamente con otros medicamentos conocidos por aumentar la exposición a la rosuvastatina, debe ajustarse la dosis de Rosuvastatina. Empezar con una dosis de 5 mg de Rosuvastatina una vez al día si el aumento esperado de la exposición (AUC) es de aproximadamente el doble o más. La dosis máxima diaria de Rosuvastatina se ajustará de modo que no sea probable que la exposición prevista a la rosuvastatina sea mayor que la de una dosis diaria de 40 mg de Rosuvastatina tomada sin medicamentos que interaccionen, por ejemplo, una dosis de 20 mg de Rosuvastatina con gemfibrozilo (aumento de 1,9 veces) y una dosis de 10 mg de Rosuvastatina en combinación con atazanavir/ritonavir (aumento de 3,1 veces).

Si se observa que el medicamento aumenta el AUC de la rosuvastatina menos de 2 veces, no es necesario disminuir la dosis inicial pero se debe tener cuidado si la dosis de Rosuvastatina es mayor de 20 mg.

Tabla 1. Efecto de los medicamentos administrados de forma conjunta sobre la exposición a la rosuvastatina (AUC; con objeto de disminuir la magnitud) en los ensayos clínicos publicados

Aumento del AUC de la rosuvastatina 2 veces o mayor de 2 veces			
Posología del medicamento con el que interacciona	Posología de la rosuvastatina	Variación del AUC de rosuvastatina*	AUC de

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + voxilaprevir (100 mg) una vez al día durante 15 días	100 mg dosis única	↑ 7,39-veces
Ciclosporina, de 75 mg a 200 mg 2 veces al día, 6 meses	10 mg 1 vez al día, 10 días	↑ 7,1 veces
Darolutamida 600 mg dos veces al día, 5 días	5 mg, dosis única	↑ 5,2-veces
Regorafenib 160 mg, 1 vez al día, 14 días	5 mg, dosis única	3,8-veces ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1 vez al día, 8 días	10 mg, dosis única	↑ 3,1 veces
Velpatasvir 100 mg, 1 vez al día	10 mg, dosis única	2,7-veces ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg una vez al día/dasabuvir 400 mg 2 veces al día, 14 días	5 mg, dosis única	2,6-veces ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50mg una vez al día, 11 días	10 mg, dosis única	2,3-veces ↑
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg una vez al día, 7 días	5 mg una vez al día, 7 días	2,2-veces ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg 2 veces al día, 17 días	20 mg 1 vez al día, 7 días	↑ 2,1 veces
Clopidogrel 300 mg de carga, seguidos de 75 mg a las 24 horas	20 mg, dosis única	↑ 2 veces
Clopidogrel 300 mg de carga, seguidos de 75mg OD, 7 días	40mg, dosis única	↑ 2 veces, ↑ 1-4 veces
Gemfibrozilo 600 mg 2 veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	↑ 1,9 veces
Aumento del AUC de la rosuvastatina menos de 2 veces		
Posología del medicamento con el que interacciona	Posología de la rosuvastatina	Variación del AUC de rosuvastatina*
Eltrombopag 75 mg 1 vez al día, 5 días	10 mg, dosis única	↑ 1,6 veces
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg 2 veces al día, 7 días	10 mg 1 vez al día, 7 días	↑ 1,5 veces
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg 2 veces al día, 11 días	10 mg, dosis única	↑ 1,4 veces
Dronedarona 400 mg 2 veces al día	No disponible	↑ 1,4 veces
Itraconazol 200 mg 1 vez al día, 5 días	10 mg, dosis única	↑ 1,4 veces**
Ezetimiba 10 mg 1 vez al día, 14 días	10 mg, 1 vez al día, 14 días	↑ 1,2 veces**
Disminución en el AUC de la rosuvastatina		
Posología del medicamento con el que interacciona	Posología de la rosuvastatina	Variación del AUC de rosuvastatina*
Eritromicina 500 mg 4 veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	↓ 20%
Baicalina 50 mg 3 veces al día, 14 días	20 mg, dosis única	↓ 47%
*Los datos que se presentan como una variación de x veces representan una relación simple entre la administración conjunta y la rosuvastatina en monoterapia. Los datos que se presentan como % de variación representan el % de diferencia respecto a la rosuvastatina en monoterapia. El aumento se indica como "↑", disminución como "↓".		
**Se han realizado varios estudios de interacción con diferentes posologías de Rosuvastatina, la tabla muestra la relación más significativa AUC = área bajo la curva		

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La coadministración de los siguientes medicamentos/combinaciones de medicamentos no tienen un efecto clínicamente significativo en el AUC de la rosuvastatina:

Aleglitazar 0,3 mg durante 7 días; fenofibrato 67 mg, 7 días tomado 3 veces al día; fluconazol 200 mg, 11 días tomado una vez al día; fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg, 8 días tomado dos veces al día; ketoconazol 200 mg, 7 días tomado dos veces al día; rifampicina 450 mg, 7 días tomado una vez al día; silimarina 140 mg, 5 días tomado tres veces al día.

Efectos de rosuvastatina sobre los medicamentos administrados conjuntamente

Antagonistas de la vitamina K: como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el inicio del tratamiento o la escalada de la dosis con Rosuvastatina en pacientes tratados de forma concomitante con antagonistas de la vitamina K (p.ej. warfarina u otros anticoagulantes cumarínicos) puede dar lugar a incrementos del Índice Normalizado Internacional (INR). La interrupción del tratamiento o la disminución de la dosis de Rosuvastatina pueden resultar en una disminución del INR. En tales casos, es recomendable llevar a cabo una monitorización adecuada del INR.

Anticonceptivos orales/terapia hormonal sustitutiva (THS): la administración conjunta de Rosuvastatina y un anticonceptivo oral originó un incremento del AUC de etinilestradiol y norgestrel del 26% y 34%, respectivamente. Deben tenerse en cuenta estos aumentos de los niveles plasmáticos a la hora de establecer la dosis del anticonceptivo oral. No hay datos farmacocinéticos disponibles de pacientes con tratamiento concomitante de Rosuvastatina y THS, por lo tanto, no se puede descartar un efecto similar. Sin embargo, durante los ensayos clínicos, esta combinación fue empleada ampliamente por mujeres y fue bien tolerada.

Otros medicamentos:

Digoxina: De acuerdo con los resultados de estudios específicos de interacción no se esperan interacciones importantes con la digoxina.

Ácido fusídico: No se han realizado estudios de interacción con rosuvastatina y ácido fusídico. El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, se puede ver aumentada por la administración de forma concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. El mecanismo de esta interacción (ya sea farmacodinámico o farmacocinético, o ambos) aún se desconoce. Se han producido notificaciones de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían esta combinación.

Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, el tratamiento con Rosuvastatina se debe interrumpir durante el tratamiento con ácido fusídico.

Población pediátrica: solo se han realizado estudios de interacción en adultos. Se desconoce la magnitud de la interacción en la población pediátrica.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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

**3.1.9.27 PREGABALINA 150MG CAPSULAS
PREGABALINA CAPSULAS 300 MG
PREGABALINA 75 MG CAPSULAS**

Expediente : 20063794 / 20063792 / 20063796

Radicado : 20211197250 / 20211197253 / 20211197248

Fecha : 28/09/2021

Interesado : WINTHROP PHARMACEUTICALS DE COLOMBIA S.A.,

Composición:

- Cada capsula dura contiene pregabalina 150mg
- Cada capsula dura contiene pregabalina 300mg
- Cada capsula dura contiene pregabalina 75mg

Forma farmacéutica: capsula dura

Indicaciones:

Coadyuvante de convulsiones parciales, con o sin generalización secundaria, en pacientes a partir de los 12 años de edad. tratamiento del dolor neuropático periférico en adultos. Tratamiento de dolor neuropático central en adultos. Manejo de síndrome de fibromialgia. para el manejo del trastorno de la ansiedad generalizada (tag).

Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Trastornos neuropsiquiátricos y comportamiento e ideación suicida.

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 Contraindicaciones
 - Modificación de precauciones o advertencias
 - Modificación de reacciones adversas
 - Modificación en interacciones
 - Información para prescribir versión CO_PREGABALIN_CAP_75_150_300 mg_PI_L
- Fecha de revisión: 21 de septiembre del 2021

Nueva dosificación

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



El rango de dosificación es 150 a 600 mg al día administrados en dos o en tres dosis divididas.

Uso en pacientes con afección hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con alteración de la función hepática.

Uso en niños adolescentes (12 a 17 años de edad)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de pregabalina en pacientes pediátricos menores de 12 años y en adolescentes.

Uso en adultos mayores (de más de 65 años de edad)

Los pacientes adultos mayores quizá requieran reducción de la dosis de pregabalina a causa de disminución del funcionamiento renal.

Vía de administración: Oral.

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Nuevas precauciones o advertencias

Embarazo (riesgo de teratogenicidad), lactancia y riesgo de suicidio. De acuerdo a la práctica clínica actual, ciertos pacientes diabéticos que ganen peso durante el tratamiento con pregabalina, pueden precisar un ajuste de la medicación hipoglucemiante.

Se han reportado durante la etapa posterior a la comercialización, reacciones de hipersensibilidad incluyendo casos de angioedema. La pregabalina debe suspenderse inmediatamente si se presentan síntomas de angioedema, tal como edema facial, perioral, o de las vías respiratorias superiores.

El tratamiento con pregabalina se ha asociado a mareos y somnolencia, lo cual podría incrementar los casos de lesiones accidentales (caídas) en la población anciana. También ha habido reportes postcomercialización de pérdida de la consciencia, confusión, y alteración de la función mental. Por tanto, se debe aconsejar a los pacientes que tengan precaución hasta que se familiaricen con los efectos potenciales del fármaco.

En estudios clínicos controlados, una mayor proporción de pacientes tratados con pregabalina, en comparación con aquellos tratados con placebo, notificó visión borrosa, evento que en la mayoría de los casos se resolvió al continuar con el tratamiento. En los estudios clínicos en los que se llevaron a cabo pruebas oftalmológicas, la incidencia de disminución de la agudeza visual y alteración del campo visual fue mayor en pacientes tratados con pregabalina que en aquellos tratados con placebo; la incidencia de cambios fundoscópicos fue mayor en pacientes tratados con placebo.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Durante el período posterior a la comercialización también se han notificado reacciones adversas visuales incluyendo pérdida de visión, visión borrosa u otros cambios de agudeza visual, muchos de los cuales fueron transitorios. La suspensión del tratamiento con pregabalina puede resolver o mejorar estos síntomas visuales.

Se han notificado casos de insuficiencia renal que revirtieron con la interrupción del tratamiento con pregabalina. No hay datos suficientes que permitan suprimir la medicación antiepiléptica concomitante, tras alcanzar el control de las crisis con pregabalina en el tratamiento combinado, para lograr la monoterapia con pregabalina.

En algunos pacientes se han observado síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento con pregabalina tanto a corto como a largo plazo. Se han mencionado los siguientes eventos: insomnio, dolor de cabeza, náuseas, ansiedad, diarrea, síndrome gripal, nerviosismo, depresión, dolor, convulsiones, sudoración y mareos. Se debe informar al paciente sobre esto al inicio del tratamiento.

Durante el tratamiento con pregabalina, o al poco tiempo de interrumpir el tratamiento con pregabalina, pueden aparecer convulsiones, incluyendo estatus epiléptico y convulsiones de tipo gran mal.

Con respecto a la interrupción del tratamiento de pregabalina a largo plazo no hay datos sobre la incidencia y gravedad de los síntomas de retirada en relación a la duración del tratamiento y a la dosis de pregabalina.

A pesar de que los efectos de la discontinuación en la reversibilidad de la insuficiencia renal no se han estudiado sistemáticamente, se reportó mejoría en el funcionamiento renal tras discontinuación o reducción de dosis de pregabalina.

En algunos pacientes tratados con pregabalina se han recibido reportes posteriores a la comercialización de insuficiencia cardíaca congestiva. Estas reacciones se observan sobre todo en pacientes ancianos (mayores de 65 años) con función cardiovascular comprometida y tratados con pregabalina en la indicación de tratamiento del dolor neuropático. La pregabalina debe ser usada con cautela en este grupo de pacientes.

Estas reacciones pueden revertir tras la suspensión del tratamiento.

En el tratamiento del dolor neuropático central debido a lesión de la médula espinal se incrementó la incidencia de eventos adversos en general, eventos adversos a nivel del SNC y especialmente somnolencia.

Esto puede atribuirse a un efecto aditivo debido a la medicación concomitante (ej. Agentes antiespasmódicos) necesaria para esta patología. Este hecho debe tenerse en cuenta cuando se prescriba pregabalina en estos casos.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Resultados de un estudio sugieren un aumento del riesgo de ideas o comportamientos suicidas en los pacientes tratados con drogas antiepilépticas (DAEs).

Se realizó una evaluación de 199 estudios clínicos controlados para evaluar la incidencia de comportamiento e ideación suicida en pacientes en tratamiento con DAEs (11 diferentes drogas antiepilépticas). Estos estudios evaluaron la eficacia de diferentes drogas antiepilépticas en tratamiento de epilepsia y alteraciones psiquiátricas (trastorno bipolar, depresión y ansiedad) y otras condiciones.

Los pacientes randomizados a alguna de las drogas antiepilépticas tuvieron casi el doble del riesgo de tener ideación o comportamiento suicida comparados con los pacientes randomizados al grupo placebo (riesgo relativo ajustado 1.8, 95% IC: 1.2, 2.7).

El número de casos de suicidio dentro de estos estudios es muy pequeño para permitir estimar cualquier conclusión sobre el efecto de las DAEs sobre el suicidio consumado.

Las indicaciones para las cuales se prescriben DAEs comprenden patologías que en sí mismas se asocian a un riesgo creciente de morbilidad y mortalidad, de ideas y de comportamiento suicida.

Los pacientes, sus cuidadores y las familias deben ser informados del potencial aumento de riesgo de tener ideas y comportamientos suicidas y se debe aconsejar sobre la necesidad de estar alerta ante la aparición o el empeoramiento de los síntomas de depresión, cualquier cambio inusual en humor o comportamiento, o la aparición de ideas y comportamientos suicidas.

Durante el período posterior a la comercialización se han notificado casos relacionados con la disminución de la funcionalidad del tracto gastrointestinal inferior (ej. obstrucción intestinal, íleo paralítico, estreñimiento) al administrarse pregabalina conjuntamente con medicamentos con potencial para producir estreñimiento, como los analgésicos opioides. En caso de que se vayan a administrar en combinación pregabalina y opioides, debe considerarse la utilización de medidas para evitar el estreñimiento (especialmente en mujeres y pacientes de edad avanzada).

Se han notificado casos de abuso. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de abuso de drogas, y los pacientes han de ser monitoreados para detectar síntomas de abuso con pregabalina.

Se han notificado casos de encefalopatía, mayoritariamente en pacientes con enfermedades subyacentes que podrían haber provocado la encefalopatía

Se han reportado casos de ideas de autolesión.

Depresión respiratoria

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Se han notificado casos de depresión respiratoria grave en relación con el uso de pregabalina. Los pacientes con función respiratoria comprometida, enfermedad respiratoria o neurológica, insuficiencia renal, uso concomitante de depresores del SNC y los ancianos pueden tener un mayor riesgo de experimentar esta reacción adversa grave. En estos pacientes pueden ser necesarios ajustes de dosis (ver sección 2).

Uso concomitante con opioides

Se recomienda precaución al prescribir pregabalina concomitantemente con opioides debido al riesgo de depresión del SNC.

En un estudio de casos y controles de usuarios de opioides, los pacientes que tomaron pregabalina de forma concomitante con un opioide tenían un mayor riesgo de muerte relacionada con los opioides en comparación con el uso de opioides solos (razón de probabilidades ajustada [ORa], 1,68 [IC del 95%, 1,19 - 2,36]). Este aumento del riesgo se observó con dosis bajas de pregabalina (≤ 300 mg, ORa 1,52 [IC del 95%, 1,04 - 2,22]) y hubo una tendencia a un mayor riesgo con dosis altas de pregabalina (> 300 mg, ORa 2,51 [95% % CI 1,24 - 5,06]).

Nuevas reacciones adversas

El programa clínico de pregabalina incluyó a más de 8900 pacientes que fueron expuestos a pregabalina, de los que más de 5600 participaron en ensayos doble ciego controlados con placebo.

Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia fueron mareos y somnolencia. Generalmente, las reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada. En todos los estudios controlados, la tasa de abandono a causa de reacciones adversas fue del 12% para pacientes que estaban recibiendo pregabalina y del 5% para pacientes que recibieron placebo. Las reacciones adversas que con más frecuencia dieron lugar a una interrupción del tratamiento en los grupos tratados con pregabalina fueron mareos y somnolencia.

En la tabla siguiente se relacionan todas las reacciones adversas, que tuvieron lugar con una incidencia superior a la detectada con placebo y en más de un paciente, ordenadas por sistema y frecuencia [muy frecuentes ($>1/10$), frecuentes ($>1/100$, $<1/10$), poco frecuentes ($>1/1.000$ y $<1/100$), raras ($>1/10.000$ a $<1/1000$), muy raras ($<1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)]. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Las reacciones adversas enumeradas también pueden estar relacionadas con la enfermedad subyacente y/o con la medicación que se administra concomitantemente.

En el tratamiento del dolor neuropático central debido a lesión de la médula espinal se incrementó la incidencia de eventos adversos en general, efectos adversos a nivel del SNC y especialmente somnolencia

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas adicionales notificadas durante la experiencia post-comercialización se incluyen en la siguiente tabla como “Frecuencia no conocida” y en cursiva.

Sistema	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	
Poco frecuentes	Nasofaringitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Raras	Neutropenia
Trastornos del sistema inmunológicos	
Frecuencia no conocida	<i>Hipersensibilidad, angioedema, reacción alérgica</i>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Aumento del apetito
Poco frecuentes	Anorexia, hipoglucemia
Trastornos psiquiátricos	

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Frecuentes	Euforia, confusión, disminución de la libido, irritabilidad, desorientación, insomnio
Poco frecuentes	Despersonalización, anorgasmia, inquietud, depresión, agitación, cambios del humor, estado de ánimo depresivo, dificultad de expresión, alucinaciones, sueños extraños, aumento de la libido, ataques de pánico, apatía
Raras	Desinhibición, estado de ánimo elevado
Frecuencia no conocida	<i>Agresión</i>
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Mareos, somnolencia
Frecuentes	Ataxia, alteraciones en la atención, coordinación anormal, deterioro de la memoria, temblor, disartria, parestesias, trastorno del equilibrio, letargia, sedación
Poco frecuentes	Trastorno cognitivo, hipoestesia, nistagmo, trastornos del habla, mioclonía, hiporreflexia, discinesia, hiperactividad psicomotora, mareo postural, hiperestesia, ageusia, sensación de ardor, temblor intencional, estupor, síncope, amnesia
Raras	Hipocinesia, parosmia, disgrafía
Frecuencia no conocida	<i>Pérdida de conciencia, daño mental progresivo, convulsiones, dolor de cabeza, malestar general</i>
Trastornos oculares	
Frecuentes	Visión borrosa, diplopia
Poco frecuentes	Trastornos visuales, sequedad ocular, edema ocular, defecto del campo visual, disminución de la agudeza visual, dolor ocular, astenopia, epifora
Raras	Fotopsia, irritación ocular, midriasis, oscilopsia, percepción profunda visión alterada, pérdida de la visión periférica, estrabismo, brillo visual
Frecuencia no conocida	<i>Pérdida de la visión, queratitis</i>
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes	Vértigo
Pocos frecuentes	Hiperacusia
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes	Taquicardia, bloqueo auriculoventricular de primer grado
Raras	Taquicardia sinusal, arritmia sinusal, bradicardia sinusal
Frecuencia no conocida	<i>Insuficiencia cardíaca congestiva, prolongación del intervalo QT</i>
Trastornos vasculares	
Poco frecuentes	Rubor, sofocos, hipotensión, hipertensión
Raras	Frío periférico
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes	Disnea, sequedad nasal, nasofaringitis
Raras	Tos, congestión nasal, epistaxis, rinitis, ronquidos, sensación de

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



	opresión en la garganta
Frecuencia no conocida	<i>Edema pulmonar, depresión respiratoria</i>
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Sequedad de boca, constipación, vómitos, flatulencia
Poco frecuentes	Distensión abdominal, hipersecreción salival, enfermedad de reflujo gastroesofágica, hipoestesia oral
Raras	Ascitis, disfagia, pancreatitis
Frecuencia no conocida	<i>Lengua hinchada, diarrea, náuseas</i>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuentes	Sudoración, erupción papular
Raras	Sudor frío, urticaria
Frecuencia no conocida	<i>Síndrome de Stevens Johnson, prurito</i>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Poco frecuentes	Espasmos musculares, edema articular, calambres musculares, mialgia, artralgia, lumbalgia, dolor en las extremidades, rigidez muscular
Raras	Espasmo cervical, nuchalgia, rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes	Disuria, incontinencia urinaria
Raras	Oliguria, insuficiencia renal
Frecuencia no conocida	<i>Retención urinaria</i>
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	
Frecuentes	Disfunción eréctil
Poco frecuentes	Retraso en la eyaculación, disfunción sexual
Raras	Amenorrea, dolor de mamas, secreción mamaria, dismenorrea, hipertrofia mamaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Fatiga, edema periférico, sensación de embriaguez, edema, marcha anormal
Poco frecuentes	Astenia, caídas, sed, opresión en el pecho, dolor, sensación de anormalidad, escalofríos
Raras	Edema generalizado, piroxia
Frecuencia no conocida	<i>Edema facial</i>
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	Aumento de peso
Poco frecuentes	Aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la creatinfosfoquinasa plasmática, aumento del aspartato aminotransferasa, disminución del número de plaquetas
Raras	Aumento de la glucemia, aumento de la creatinina plasmática, reducción de la potasemia, reducción de peso, reducción del número de leucocitos

En algunos pacientes se han observado síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento con pregabalina tanto a corto como a largo plazo. Se han mencionado los siguientes eventos: insomnio, dolor de cabeza, náuseas, ansiedad, diarrea, síndrome gripal,

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



convulsiones, nerviosismo, depresión, dolor, sudoración y mareos. Se debe informar al paciente sobre esto al inicio del tratamiento.

Con respecto a la interrupción del tratamiento de pregabalina a largo plazo no hay datos sobre la incidencia y gravedad de los síntomas de retirada en relación a la duración del tratamiento y a la dosis de pregabalina.

Estudios controlados en fibromialgia

Reacciones adversas que motivaron la discontinuación

En estudios clínicos de pacientes con fibromialgia, el 19% de los pacientes tratados con pregabalina (150–600 mg/día) y 10% de los pacientes con placebo, discontinuaron el estudio prematuramente debido a las reacciones adversas. En el grupo tratado con pregabalina, las reacciones adversas más comunes que motivaron la discontinuación fueron: mareos (6%) y somnolencia (3%). En comparación, <1% de los pacientes con placebo discontinuaron el estudio debido a mareos y somnolencia. Otras razones que motivaron la discontinuación de los estudios, que ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo tratado con pregabalina que en el de placebo, fueron: fatiga, cefaleas, trastorno del equilibrio y aumento de peso.

Cada una de estas reacciones adversas llevó a discontinuar el estudio en aproximadamente el 1% de los pacientes.

En estudios clínicos controlados de Pregabalina en fibromialgia, 106 pacientes fueron de 65 años de edad o mayores. A pesar de que el perfil de reacciones adversas fue similar en los dos grupos de edad, las siguientes reacciones adversas neurológicas fueron más frecuentes en pacientes de 65 años de edad o mayores: mareos, visión borrosa, trastorno del equilibrio, temblores, estado de confusión, coordinación anormal y letargia.

Nuevas interacciones

Dado que la pregabalina se excreta principalmente inalterada en orina, experimenta un metabolismo insignificante en humanos (< 2% de la dosis recuperada en orina en forma de metabolitos), no inhibe el metabolismo de fármacos in vitro y no se une a proteínas plasmáticas, no es probable que produzca interacciones farmacocinéticas o sea susceptible a las mismas. En consecuencia, en los estudios in vivo, no se observaron interacciones farmacocinéticas relevantes desde el punto de vista clínico entre pregabalina y fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, gabapentina, lorazepam, oxicodona o etanol. El análisis farmacocinético de la población indicó que los hipoglucemiantes orales, diuréticos, insulina, fenobarbital, tiagabina y topiramato no presentaban un efecto clínicamente importante sobre el clearance de pregabalina.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La administración de pregabalina junto con anticonceptivos orales como noretisterona y/o etinilestradiol, no influye en la farmacocinética en el estado de equilibrio de ninguna de estas sustancias.

La pregabalina puede potenciar los efectos del etanol y lorazepam. En la experiencia post-comercialización, existen reportes de insuficiencia respiratoria, coma y muerte en pacientes que toman pregabalina y opiodes y/o otros medicamentos depresores del Sistema Nervioso Central. La pregabalina parece tener un efecto aditivo en la alteración de la función cognitiva y motora causada por oxicodona.

No se realizaron estudios farmacodinámicos específicos de interacción en voluntarios ancianos.

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

3.1.9.28 AZITROMICINA TABLETAS RECUBIERTAS X 500 MG

Expediente : 11700

Radicado : 20211197909

Fecha : 29/09/2021

Interesado : GENFAR S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene azitromicina dihidrato equivalente a azitromicina anhidra 500mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Infecciones ocasionadas por gérmenes sensibles a la azitromicina. Incluyendo entre otras infecciones odontoestomatológicas por gérmenes sensibles a la azitromicina, infecciones de tracto respiratorio, incluyendo bronquitis y neumonía, otitis media, sinusitis, faringitis, amigdalitis, en infecciones pediátricas y de transmisión sexual causada por clamidia, afecciones de la piel y tejidos blandos.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la azitromicina, adminístrese con precaución en pacientes con disfunción hepática, no se administre durante el embarazo o cuando se supone su existencia, ni durante la lactancia, solo si no son útiles otras alternativas de antibióticos".

Advertencias: prolongación del intervalo qt y riesgo de arritmias potencialmente fatales.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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

- Modificación de dosificación
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión CO_AZITROMICINA_TAB_500MG_PIL Fecha de revisión 21 de septiembre del 2021
- Información para prescribir versión CO_AZITROMICINA_TAB_500MG__PI Fecha de revisión 21 de septiembre del 2021

Nueva dosificación

Posología

La dosis y duración del tratamiento se establece en función de la edad, peso, la gravedad de la infección y del lugar de la infección, y de la sensibilidad del microorganismo.

La dosis y duración del tratamiento se detalla a continuación. Existen otras presentaciones disponibles para los distintos regímenes posológicos.

Adultos y población pediátrica con peso superior a 45 kg

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



	Régimen posológico 1**	Régimen posológico 2**
• Sinusitis bacteriana aguda • Faringoamigdalitis • Otitis media aguda • Bronquitis crónica • Neumonía adquirida en la comunidad • Infecciones de la piel y tejidos blandos	Duración del tratamiento: 3 días. Administrar 500 mg al día en una única dosis.	Duración del tratamiento: 5 días. Día 1: administrar 500 mg al día en una única dosis Día 2-5: administrar 250 mg al día en una única dosis
• Uretritis (gonocócica y no gonocócica) • Cerviciti	Duración del tratamiento: 1 día. Administrar 1.000 mg al día en una única dosis sola. En caso de infección por N. gonorrea, administrar la misma dosis en combinación con ceftriaxona (250 mg).	No procede
• Chancroide	Duración del tratamiento: 1 día. Administrar 1.000 mg al día en una única dosis	No procede

*Sinusitis, el tratamiento está indicado en adultos y adolescentes mayores de 16 años.

** El tamaño de frasco para administrar la dosificación en adultos es de 37,5 ml.

En caso de que se sospeche infección por Neisseria gonorrea, la dosis recomendada es 1.000 mg en combinación con ceftriaxona (250 mg)

Población pediátrica con peso inferior a 45 kg de peso

Se recomienda emplear Azitromicina

La dosis total recomendada en la población pediátrica de niños mayores de 1 año es de 30 mg / kg, administrados en una sola toma diaria de 10 mg/kg durante 3 días consecutivos. Como alternativa, la misma dosis puede ser administrada durante un periodo de 5 días, administrando una dosis única de 10 mg/kg el primer día, para continuar con una dosis única de 5 mg/kg/día durante los cuatro días restantes.

Faringitis estreptocócica, en niños mayores de 2 años, 10 mg/kg ó 20 mg/kg durante 3 días, en la que no se debe exceder de la dosis máxima diaria de 500 mg.

La pauta posológica en función del peso sería la siguiente:



Peso (kg)	Régimen posológico 1	Régimen posológico 2	Tamaño del frasco (ml)
< 15*	Administrar 10 mg/kg mg al día en una única dosis.	<i>Día 1:</i> administrar 10 mg/kg en una única dosis <i>Día 2-5:</i> administrar 5 mg/kg en una única dosis	15 ml
15-25	200 mg (5ml) en una única dosis	<i>Día 1:</i> 200 mg (5ml), en una única dosis <i>Día 2-5:</i> 100 mg (2,5ml) en una única dosis	15 ml
26-35	300 mg (7,5ml) en una única dosis	<i>Día 1:</i> 300 mg (7,5ml), en una única dosis <i>Día 2-5:</i> 175 mg (3,75ml), en una única dosis	30 ml
36-45	400 mg (10 ml) en una única dosis	<i>Día 1:</i> 400 mg (10 ml), en una única dosis <i>Día 2-5:</i> 200 mg (5ml), en una única dosis	30 ml
>45	La misma dosis que para los adultos	La misma dosis que para los adultos	37,5 ml

*La dosis en niños con peso inferior a 15 kg debe medirse lo más exactamente posible.

Pacientes de edad avanzada

En los pacientes de edad avanzada puede administrarse la misma dosis que en el caso de los adultos. Los pacientes de edad avanzada pueden ser pacientes arritmogénicos por lo que se recomienda una especial precaución debido al riesgo de desarrollar arritmia cardíaca y torsade de pointes (ver sección 2.4).

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (tasa de filtración glomerular 10-80 ml/min) no es necesario un reajuste posológico (ver sección 2.4).

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (Child-Pugh clase A o B), no es necesario un reajuste posológico (ver sección 2.4).

Forma de administración

Vía oral.

Azitromicina 500 mg comprimidos

Este medicamento debe administrarse como una dosis diaria única. Los comprimidos deben ser ingeridos enteros con agua y se pueden tomar con o sin comida.

Nuevas Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la azitromicina, eritromicina, a cualquier otro antibiótico macrólido o ketólido o a alguno de los excipientes. Adminístrese con precaución en pacientes con disfunción hepática, embarazo solo si no son útiles otras alternativas de antibióticos. Prolongación del Intervalo QT y riesgo de arritmias potencialmente fatales.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Nuevas precauciones o advertencias

Reacciones alérgicas

Al igual que con eritromicina y otros macrólidos, raramente se han comunicado reacciones alérgicas graves, incluyendo angioedema y anafilaxia (excepcionalmente mortales), reacciones dermatológicas como pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) y reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Algunas de estas reacciones con azitromicina han causado síntomas recurrentes que han requerido un período de observación y tratamiento prolongado.

Si ocurre una reacción alérgica, debe discontinuarse el tratamiento con azitromicina y debe instaurarse una terapia apropiada. Los médicos deben ser conscientes de la posible reaparición de los síntomas de alergia, una vez que se haya discontinuado la terapia frente a los síntomas de la misma.

Hepatotoxicidad

Dado que el hígado es la principal vía de eliminación de azitromicina, el uso de este medicamento debe realizarse con precaución en pacientes que padezcan una enfermedad hepática significativa. Se han notificado casos de hepatitis fulminante que potencialmente pueden provocar un fallo hepático con amenaza para la vida (ver sección 2.8.). Algunos pacientes pueden que hayan tenido una enfermedad hepática preexistente o que hayan tomado otros medicamentos hepatotóxicos.

Debe realizarse inmediatamente un seguimiento de las pruebas de función hepática en aquellos casos en los que aparezcan signos y síntomas de disfunción hepática, tales como desarrollo rápido de astenia asociada a ictericia, orina oscura, tendencia al sangrado o encefalopatía hepática. La administración de azitromicina debe interrumpirse en caso de que aparezca disfunción hepática o signos y síntomas de disfunción hepática.

Derivados ergotamínicos

En pacientes que reciban derivados ergotamínicos, han aparecido casos de ergotismo por la administración conjunta con algunos antibióticos macrólidos. No hay datos relativos a la posible interacción entre ergotamina (y sus derivados) y azitromicina. Sin embargo, debido a la posibilidad teórica de desarrollo de ergotismo, no se deben administrar concomitantemente ambos medicamentos.

Sobreinfección

Como ocurre con otros antibióticos, se recomienda observar la posible aparición de sobreinfecciones por microorganismos no sensibles, incluyendo los hongos.

Diarrea asociada a *Clostridium difficile*

Se han notificado casos de diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo azitromicina, cuya gravedad puede

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



oscilar de diarrea leve a colitis mortal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon originando el sobrecrecimiento de *C. difficile*.

Clostridium difficile produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de la DACD. La hiperproducción de toxinas por algunas cepas de *Clostridium difficile*, causa un incremento en la morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y puede requerir colecto mío. La DACD debe considerarse en todos los pacientes que presenten diarrea tras un tratamiento antibiótico. Es necesaria una cuidadosa historia médica dado que se han notificado casos de DACD hasta dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Insuficiencia renal

En pacientes con alteración de la función renal grave (tasa de filtración glomerular < 10 ml/min) se ha observado un incremento del 33% de la exposición sistémica a la azitromicina, por lo que azitromicina debe utilizarse con precaución en este tipo de pacientes.

Prolongación del intervalo QT

Durante el tratamiento con macrólidos incluyendo azitromicina, se ha observado una prolongación de la repolarización cardíaca y del intervalo QT, confiriendo un riesgo para desarrollar una arritmia cardíaca y torsade de pointes (ver sección 2.8). Por tanto, puesto que las siguientes situaciones pueden provocar un aumento del riesgo de arritmia ventricular (incluyendo torsade de pointes), que puede provocar una parada cardíaca, azitromicina debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedades proarrítmicas preexistentes (especialmente mujeres y pacientes de edad avanzada), tales como pacientes:

- con prolongación de intervalo QT documentada o congénita.
- que actualmente estén recibiendo tratamiento con otras sustancias activas que prolonguen el intervalo QT, tales como antiarrítmicos de clase IA (quinidina y procainamida) y clase III (dofetilida, amiodarona y sotalol), cisaprida, terfenadina, agentes antipsicóticos (como pimozida), antidepresivos (como citalopram) y antiinfecciosos (fluoroquinolonas como moxifloxacino o levofloxacino y cloroquina).
- con alteración en los electrolitos, particularmente con hipopotasemia e hipomagnesemia.
- con bradicardia clínicamente relevante, arritmia cardíaca o insuficiencia cardíaca grave.

Miastenia gravis

Se han notificado casos de exacerbación de los síntomas de miastenia gravis o de nueva aparición del síndrome de miastenia en pacientes en tratamiento con azitromicina (ver sección 2.8).

Se deben considerar las siguientes recomendaciones antes de prescribir azitromicina: Las presentaciones en comprimidos recubiertos con película y las cápsulas duras de azitromicina no son adecuados para el tratamiento de infecciones graves donde se necesite rápidamente una elevada concentración de antibiótico en sangre.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En zonas con elevada resistencia a eritromicina A, es especialmente importante tener en consideración la evolución del patrón de sensibilidad a azitromicina y otros macrólidos.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de azitromicina para la prevención o tratamiento de infección por el Complejo *Mycobacterium avium* (MAC) en niños.

Se ha notificado estenosis pilórica hipertrófica infantil tras el uso de azitromicina en neonatos (tratamiento hasta 42 días de vida). Se debe informar a los padres y cuidadores para que contacten con su médico si aparece vómito o irritabilidad con la alimentación.

Azitromicina comprimidos contiene lactosa

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Nuevas reacciones adversas

La tabla que figura a continuación recoge las reacciones adversas identificadas durante la realización de los ensayos clínicos y la vigilancia post-comercialización (incluidas en cursiva) ordenadas de acuerdo al sistema de clasificación por órganos de la convención MedDRA. Dentro de cada frecuencia se han ordenado según su importancia clínica. Las frecuencias se han definido como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $<1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$), muy raras ($<1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Reacciones adversas posible o probablemente relacionadas con azitromicina basadas en las notificaciones de los ensayos clínicos y de la experiencia post comercialización.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy Frecuente ($\geq 1/10$)	Frecuente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $<1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$)	Frecuencia no conocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones			Candidiasis, infección vaginal, neumonía, infección por hongos, infección bacteriana, faringitis,		Colitis pseudomembranosa (ver sección 2.4)

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



			gastroenteritis, trastorno respiratorio, rinitis candidiasis oral,		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Leucopenia, neutropenia, eosinofilia		<i>Trombocitopenia, anemia hemolítica</i>
Trastornos del sistema inmunológico			Angioedema, hipersensibilidad		<i>Reacción anafiláctica (ver sección 2.4)</i>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			<i>Anorexia</i>		
Trastornos psiquiátricos			<i>Nerviosismo, insomnio</i>	<i>Agitación</i>	<i>Agresividad, Ansiedad, delirio, alucinación</i>
Trastornos del sistema nervioso		<i>Cefalea</i>	<i>Mareo, somnolencia, disgeusia, parestesia</i>		<i>Síncope, convulsión, hipoestesia, hiperactividad psicomotora, anosmia, ageusia, parosmia, miastenia gravis (ver sección 2.4)</i>
Trastornos oculares			Alteración visual		
Trastornos del oído y del laberinto			<i>Sordera, trastorno del oído, vértigo</i>		<i>Alteración de la audición, incluyendo sordera, acufenos</i>
Trastornos cardíacos			<i>Palpitaciones</i>		<i>Torsade de pointes (ver sección 2.4), arritmia (ver sección 2.4), incluyendo</i>

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



					<i>taquicardia ventricular, prolongación del intervalo QT en el ECG (ver sección 2.4)</i>
Trastornos vasculares			Sofocos		<i>Hipotensión</i>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Disnea, epistaxis		
Trastornos gastrointestinales	<i>Diarrea</i>	<i>Vómitos, dolor abdominal, náuseas</i>	<i>Estreñimiento, disfagia, flatulencia, dispepsia, gastritis, distensión abdominal, boca seca, eructos, ulceración de la boca, hipersecreción salivar</i>		<i>Pancreatitis, cambio de color de la lengua</i>
Trastornos hepatobiliares				<i>Función hepática anormal, ictericia colestática</i>	<i>Insuficiencia hepática (que raramente ha resultado mortal) (ver sección 2.4), hepatitis fulminante, necrosis hepática.</i>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			<i>Erupción, prurito, urticaria, dermatitis, piel seca, hiperhidrosis</i>	<i>Reacciones de fotosensibilidad, reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), pustulosis exantemática</i>	<i>Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (NET), eritema multiforme</i>

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



				tica generaliza da aguda (PEGA)	
Trastornos musculoesqu eléticos			Osteoartritis, mialgia, dolor de espalda, dolor de cuello		<i>Artralgia</i>
Trastornos renales y urinarios			Disuria, dolor renal		<i>Insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial</i>
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Metrorragia, trastorno testicular		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de acción			Edema, astenia, malestar general, fatiga, edema de cara, dolor torácico, pirexia, dolor, edema periférico		
Exploracione s complement arias		Recuento disminuid o de linfocitos, recuento elevado de eosinófilo s, bicarbona to disminuid o en sangre, basófilos elevados, monocito s elevados, neutrófilo s elevados	Aspartato aminotransfer asa, alanina aminotransfer asa, urea y creatinina elevadas en sangre, hiperbilirubine mia, potasio anormal en sangre, aumento de la fosfatasa alcalina en la sangre, cloruro elevado, glucosa elevada,		

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



			plaquetas aumentadas, hematocrito disminuido, bicarbonato elevado, sodio anormal		
Lesiones traumáticas e intoxicaciones			Complicación postintervención		

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Nuevas interacciones

Antiácidos

En un estudio farmacocinético para valorar los efectos de la administración simultánea de antiácidos y azitromicina, no se observó ningún efecto sobre la biodisponibilidad global, aunque las concentraciones plasmáticas máximas se redujeron aproximadamente un 25%. Los pacientes en tratamiento con azitromicina por vía oral y antiácidos no deben tomar dichos medicamentos simultáneamente

Cetirizina

En voluntarios sanos, la coadministración de un régimen de 5 días de azitromicina con cetirizina 20 mg durante el equilibrio estacionario, no produjo ninguna interacción farmacocinética ni se observaron cambios significativos en el intervalo QT.

Didanosina

La administración conjunta de dosis diarias de 1200 mg/día de azitromicina y 400 mg/día de didanosina en 6 sujetos VIH positivos, no pareció afectar la farmacocinética en el estado de equilibrio estacionario de didanosina comparada con un placebo.

Digoxina y colchicina

Se ha notificado que la administración concomitante de antibióticos macrólidos, incluyendo azitromicina, con sustratos de la glicoproteína P, tales como la digoxina y la colchicina, da lugar a un aumento de los niveles séricos del sustrato de la glicoproteína P. Por lo tanto, si se administran concomitantemente azitromicina y los sustratos de la glicoproteína P, como la digoxina y colchicina, se debe considerar la posibilidad de que aumenten las concentraciones séricas del sustrato. Es necesaria la vigilancia clínica, y posiblemente de

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



los niveles séricos de digoxina y colchicina, durante el tratamiento con azitromicina y tras su interrupción.

Zidovudina

Dosis únicas de 1000 mg y dosis múltiples de 1200 mg o 600 mg de azitromicina tuvieron un ligero efecto en la farmacocinética plasmática y en la excreción urinaria de zidovudina o de su metabolito glucurónido. Sin embargo, la administración de azitromicina aumentó las concentraciones de zidovudina fosforilada, el metabolito clínicamente activo, en células mononucleares de sangre periférica. No está clara la significación clínica de este hallazgo, aunque puede ser beneficioso para el paciente.

Medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT

Azitromicina se debe usar con precaución en pacientes que reciban medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT, cisaprida, terfenadina, antiarrítmicos de clases IA y III, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y algunos antiinfecciosos, debido al aumento del riesgo de arritmia ventricular (ver sección 2.4).

Derivados ergotamínicos

Existe una posibilidad teórica de interacción entre azitromicina y los derivados ergotamínicos (ver sección 2.4) por lo que no se recomienda su uso concomitante.

Citocromo P450

Azitromicina no interacciona de manera significativa con el sistema enzimático hepático del citocromo P450. No parece que haya interacciones farmacocinéticas como las observadas para la eritromicina y otros macrólidos. Tanto la inactivación como la inducción del citocromo P450 hepático, vía complejo citocromo-metabolito no ocurren con azitromicina.

Se han realizado estudios farmacocinéticos entre azitromicina y los siguientes medicamentos que sufren un significativo metabolismo mediado por el citocromo P450.

Atorvastatina

La coadministración de atorvastatina (10 mg al día) y azitromicina (500 mg al día) no alteró las concentraciones plasmáticas de atorvastatina (basado en un ensayo de inhibición de la HMGCoA reductasa). Sin embargo, se han notificados casos postcomercialización de rabdomiolisis en pacientes que reciben azitromicina con estatinas.

Carbamazepina

En un estudio farmacocinético de interacción realizado en voluntarios sanos, no se detectaron efectos significativos sobre los niveles plasmáticos de carbamazepina ni de su metabolito activo, en pacientes que recibieron azitromicina de forma concomitante.

Cimetidina

En un estudio farmacocinético realizado para valorar los efectos de una dosis única de cimetidina (administrada 2 horas antes) sobre la farmacocinética de azitromicina, no se

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



observaron alteraciones de ésta última. Por lo tanto, este medicamento puede administrarse concomitantemente con azitromicina.

Anticoagulantes orales tipo cumarínicos

En un estudio farmacocinético de interacción, azitromicina no alteró el efecto anticoagulante de una dosis única de 15 mg de warfarina, administrada a voluntarios sanos. Tras su comercialización se han comunicado casos de potenciación del efecto anticoagulante posteriores a la administración concomitante de azitromicina y anticoagulantes orales tipo cumarínico. Por ello, aunque no se ha establecido una relación causal de esta potenciación, se recomienda controlar estrechamente el tiempo de protrombina cuando se utilice azitromicina en pacientes tratados con anticoagulantes orales tipo cumarínico.

Ciclosporina

En un estudio farmacocinético con voluntarios sanos a los que se les administró una dosis oral de 500 mg/día de azitromicina, durante 3 días, y posteriormente, se les administró una única dosis oral de 10 mg/kg de ciclosporina, se observó una elevación significativa de la C_{max} y el AUC₀₋₅ de la ciclosporina. Por lo tanto, debe tenerse precaución cuando se administre simultáneamente dichos fármacos. Si la administración conjunta es necesaria, deben controlarse los niveles plasmáticos de ciclosporina y ajustar la dosis convenientemente.

Efavirenz

La administración conjunta de una dosis única de 600 mg de azitromicina y 400 mg diarios de efavirenz durante 7 días no produjo ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa.

Fluconazol

La administración conjunta de una dosis única de 1200 mg de azitromicina no alteró la farmacocinética de una dosis única de 800 mg de fluconazol. La exposición total y la semivida de azitromicina no se alteraron por la coadministración de fluconazol, sin embargo, se observó un descenso clínicamente insignificante en la C_{max} (18%) de la azitromicina.

Indinavir

La administración conjunta de una dosis única de 1200 mg de azitromicina no tuvo un efecto significativo, desde el punto de vista estadístico, sobre la farmacocinética de 800 mg de indinavir administrado 3 veces al día durante 5 días.

Metilprednisolona

En un estudio farmacocinético de interacción realizado en voluntarios sanos, azitromicina no produjo efectos significativos sobre la farmacocinética de metilprednisolona.

Midazolam

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En voluntarios sanos, la administración conjunta de 500 mg/día, durante 3 días, de azitromicina, no causó cambios clínicamente significativos ni en la farmacocinética ni en la farmacodinamia de una dosis única de 15 mg de midazolam.

Nelfinavir

La administración de 1200 mg de azitromicina durante el equilibrio estacionario de nelfinavir (750 mg tres veces al día) produjo un aumento de la concentración de azitromicina. No es necesario ajustar la dosis cuando se administren conjuntamente. No se observó la aparición de efectos secundarios clínicamente significativos.

Rifabutina

La administración conjunta de azitromicina y rifabutina no afecta a las concentraciones séricas de estos medicamentos.

Se observó neutropenia en sujetos que recibieron tratamiento concomitante con azitromicina y rifabutina. Aunque la neutropenia se ha asociado con el uso de rifabutina, no se ha establecido la relación causal con su combinación con azitromicina (ver sección 2.8).

Sildenafil

En voluntarios varones sanos, no hubo evidencia de un efecto de azitromicina (500 mg diarios durante 3 días) en el AUC y Cmax del sildenafil o de su principal metabolito circulante.

Terfenadina

En estudios farmacocinéticos no se han encontrado evidencias de interacción entre azitromicina y terfenadina. Excepcionalmente se han comunicado casos en que la posibilidad de dicha interacción no puede excluirse completamente; sin embargo, no existen evidencias específicas de que dicha interacción haya ocurrido.

Teofilina

En estudios en voluntarios sanos no se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre azitromicina y teofilina cuando se administraron de forma concomitante.

Triazolam

En 14 voluntarios sanos, la administración de azitromicina 500 mg (Día 1) y 250 mg (Día 2) con 0,125 mg de triazolam (Día 2), no tuvo ningún efecto significativo en ninguna de las variables farmacocinéticas de triazolam, en comparación con triazolam y placebo.

Trimetoprima-sulfametoxazol

La administración conjunta de trimetoprima-sulfametoxazol (160 mg/800 mg) durante 7 días junto con 1200 mg de azitromicina en el día 7º no produjo efectos significativos sobre las concentraciones máximas, exposición total o eliminación urinaria ni de trimetoprim ni de



sulfametoxazol. Las concentraciones séricas de azitromicina fueron similares a las observadas en otros estudios.

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

3.1.9.29 AZITROMICINA POLVO PARA SUSPENSION 200 MG/ 5ML

Expediente : 11701
Radicado : 20211197922
Fecha : 29/09/2021
Interesado : GENFAR S.A.

Composición:

Cada 100 g de polvo para reconstituir a 100 ml de suspensión contiene azitromicina dihidrato equivalente a azitromicina*(*puede variar de acuerdo a la potencia del activo) 4.00000 g.

Forma farmacéutica: polvo para reconstituir a suspensión oral

Indicaciones

Infecciones del tracto respiratorio inferior, producidas por germen sensibles a la azitromicina.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a azitromicina. Adminístrese con precaución en pacientes con disfunción hepática, embarazo solo si no son útiles otras alternativas de antibióticos, prolongación del intervalo qt y riesgo de arritmias potencialmente fatales.

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 en interacciones
- Inserto Versión CO_AZITROMICINA_PPS_200MG-5ML_PIL Fecha de revisión 21 de septiembre del 2021

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Información para prescribir versión CO_AZITROMICINA_PPS_200MG-5ML_PI
Fecha de revisión 21 de septiembre del 2021

Nueva dosificación

Posología

La dosis y duración del tratamiento se establece en función de la edad, peso, la gravedad de la infección y del lugar de la infección, y de la sensibilidad del microorganismo.

La dosis y duración del tratamiento se detalla a continuación. Existen otras presentaciones disponibles para los distintos regímenes posológicos.

Adultos y población pediátrica con peso superior a 45 kg

	Régimen posológico 1**	Régimen posológico 2**
• Sinusitis bacteriana aguda • Faringoamigdalitis • Otitis media aguda • Bronquitis crónica • Neumonía adquirida en la comunidad • Infecciones de la piel y tejidos blandos	Duración del tratamiento: 3 días. Administrar 500 mg al día en una única dosis.	Duración del tratamiento: 5 días. Día 1: administrar 500 mg al día en una única dosis Día 2-5: administrar 250 mg al día en una única dosis
• Uretritis (gonocócica y no gonocócica) • Cervicitis	Duración del tratamiento: 1 día. Administrar 1.000 mg al día en una única dosis sola. En caso de infección por N. gonorrea, administrar la misma dosis en combinación con ceftriaxona (250 mg).	No procede
• Chancroide	Duración del tratamiento: 1 día. Administrar 1.000 mg al día en una única dosis	No procede

*Sinusitis, el tratamiento está indicado en adultos y adolescentes mayores de 16 años.

** El tamaño de frasco para administrar la dosificación en adultos es de 37,5 ml.

En caso de que se sospeche infección por Neisseria gonorrea, la dosis recomendada es 1.000 mg en combinación con ceftriaxona (250 mg)

Población pediátrica con peso inferior a 45 kg de peso

Se recomienda emplear azitromicina 200 mg/5 ml polvo para suspensión oral.

La dosis total recomendada en la población pediátrica de niños mayores de 1 año es de 30 mg / kg, administrados en una sola toma diaria de 10 mg/kg durante 3 días consecutivos.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Como alternativa, la misma dosis puede ser administrada durante un periodo de 5 días, administrando una dosis única de 10 mg/kg el primer día, para continuar con una dosis única de 5 mg/kg/día durante los cuatro días restantes.

Faringitis estreptocócica, en niños mayores de 2 años, 10 mg/kg ó 20 mg/kg durante 3 días, en la que no se debe exceder de la dosis máxima diaria de 500 mg.

La pauta posológica en función del peso sería la siguiente:

Peso (kg)	Régimen posológico 1	Régimen posológico 2	Tamaño del frasco (ml)
< 15*	Administrar 10 mg/kg mg al día en una única dosis.	<i>Día 1:</i> administrar 10 mg/kg en una única dosis <i>Día 2-5:</i> administrar 5 mg/kg en una única dosis	15 ml
15-25	200 mg (5ml) en una única dosis	<i>Día 1:</i> 200 mg (5ml), en una única dosis <i>Día 2-5:</i> 100 mg (2,5ml) en una única dosis	15 ml
26-35	300 mg (7,5ml) en una única dosis	<i>Día 1:</i> 300 mg (7,5ml), en una única dosis <i>Día 2-5:</i> 175 mg (3,75ml), en una única dosis	30 ml
36-45	400 mg (10 ml) en una única dosis	<i>Día 1:</i> 400 mg (10 ml), en una única dosis <i>Día 2-5:</i> 200 mg (5ml), en una única dosis	30 ml
>45	La misma dosis que para los adultos	La misma dosis que para los adultos	37,5 ml

*La dosis en niños con peso inferior a 15 kg debe medirse lo más exactamente posible.

Pacientes de edad avanzada

En los pacientes de edad avanzada puede administrarse la misma dosis que en el caso de los adultos. Los pacientes de edad avanzada pueden ser pacientes arritmogénicos por lo que se recomienda una especial precaución debido al riesgo de desarrollar arritmia cardíaca y torsade de pointes (ver sección 2.4).

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (tasa de filtración glomerular 10-80 ml/min) no es necesario un reajuste posológico (ver sección 2.4).

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (Child-Pugh clase A o B), no es necesario un reajuste posológico (ver sección 2.4).

Forma de administración

Vía oral.

Azitromicina 200 mg/5 ml polvo para suspensión oral en frasco

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Reconstituir antes de usar. Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración. Tras la reconstitución se produce una suspensión de color casi blanco con olor a cereza/plátano y vainilla. Este medicamento puede tomarse con o sin comida.

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad a la azitromicina eritromicina, a cualquier otro antibiótico macrólido o ketólido o a alguno de los excipientes. Adminístrese con precaución en pacientes con disfunción hepática, embarazo solo si no son útiles otras alternativas de antibióticos. Prolongación del Intervalo QT y riesgo de arritmias potencialmente fatales.

Nuevas precauciones o advertencias

Reacciones alérgicas

Al igual que con eritromicina y otros macrólidos, raramente se han comunicado reacciones alérgicas graves, incluyendo angioedema y anafilaxia (excepcionalmente mortales), reacciones dermatológicas como pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) y reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Algunas de estas reacciones con azitromicina han causado síntomas recurrentes que han requerido un período de observación y tratamiento prolongado.

Si ocurre una reacción alérgica, debe discontinuarse el tratamiento con azitromicina y debe instaurarse una terapia apropiada. Los médicos deben ser conscientes de la posible reaparición de los síntomas de alergia, una vez que se haya discontinuado la terapia frente a los síntomas de la misma.

Hepatotoxicidad

Dado que el hígado es la principal vía de eliminación de azitromicina, el uso de este medicamento debe realizarse con precaución en pacientes que padezcan una enfermedad hepática significativa. Se han notificado casos de hepatitis fulminante que potencialmente pueden provocar un fallo hepático con amenaza para la vida (ver sección 2.8.). Algunos pacientes puede que hayan tenido una enfermedad hepática preexistente o que hayan tomado otros medicamentos hepatotóxicos.

Debe realizarse inmediatamente un seguimiento de las pruebas de función hepática en aquellos casos en los que aparezcan signos y síntomas de disfunción hepática, tales como desarrollo rápido de astenia asociada a ictericia, orina oscura, tendencia al sangrado o encefalopatía hepática. La administración de azitromicina debe interrumpirse en caso de que aparezca disfunción hepática o signos y síntomas de disfunción hepática.

Derivados ergotamínicos

En pacientes que reciban derivados ergotamínicos, han aparecido casos de ergotismo por la administración conjunta con algunos antibióticos macrólidos. No hay datos relativos a la posible interacción entre ergotamina (y sus derivados) y azitromicina. Sin embargo, debido

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



a la posibilidad teórica de desarrollo de ergotismo, no se deben administrar concomitantemente ambos medicamentos.

Sobreinfección

Como ocurre con otros antibióticos, se recomienda observar la posible aparición de sobreinfecciones por microorganismos no sensibles, incluyendo los hongos.

Diarrea asociada a *Clostridium difficile*

Se han notificado casos de diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo azitromicina, cuya gravedad puede oscilar de diarrea leve a colitis mortal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon originando el sobrecrecimiento de *C. difficile*.

Clostridium difficile produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de la DACD. La hiperproducción de toxinas por algunas cepas de *Clostridium difficile*, causa un incremento en la morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y puede requerir colectomía. La DACD debe considerarse en todos los pacientes que presenten diarrea tras un tratamiento antibiótico. Es necesaria una cuidadosa historia médica dado que se han notificado casos de DACD hasta dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Insuficiencia renal

En pacientes con alteración de la función renal grave (tasa de filtración glomerular < 10 ml/min) se ha observado un incremento del 33% de la exposición sistémica a la azitromicina, por lo que azitromicina debe utilizarse con precaución en este tipo de pacientes.

Prolongación del intervalo QT

Durante el tratamiento con macrólidos incluyendo azitromicina, se ha observado una prolongación de la repolarización cardíaca y del intervalo QT, confiriendo un riesgo para desarrollar una arritmia cardíaca y torsade de pointes (ver sección 2.8). Por tanto, puesto que las siguientes situaciones pueden provocar un aumento del riesgo de arritmia ventricular (incluyendo torsade de pointes), que puede provocar una parada cardíaca, azitromicina debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedades proarrítmicas preexistentes (especialmente mujeres y pacientes de edad avanzada), tales como pacientes:

- con prolongación de intervalo QT documentada o congénita.
- que actualmente estén recibiendo tratamiento con otras sustancias activas que prolonguen el intervalo QT, tales como antiarrítmicos de clase IA (quinidina y procainamida) y clase III (dofetilida, amiodarona y sotalol), cisaprida, terfenadina, agentes antipsicóticos (como pimozida), antidepresivos (como citalopram) y antiinfecciosos (fluoroquinolonas como moxifloxacino o levofloxacino y cloroquina).
- con alteración en los electrolitos, particularmente con hipopotasemia e hipomagnesemia.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- con bradicardia clínicamente relevante, arritmia cardíaca o insuficiencia cardíaca grave.

Miastenia gravis

Se han notificado casos de exacerbación de los síntomas de miastenia gravis o de nueva aparición del síndrome de miastenia en pacientes en tratamiento con azitromicina (ver sección 2.8).

Se deben considerar las siguientes recomendaciones antes de prescribir azitromicina:

Las presentaciones en comprimidos recubiertos con película y las cápsulas duras de azitromicina no son adecuados para el tratamiento de infecciones graves donde se necesite rápidamente una elevada concentración de antibiótico en sangre.

En zonas con elevada resistencia a eritromicina A, es especialmente importante tener en consideración la evolución del patrón de sensibilidad a azitromicina y otros macrólidos.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de azitromicina para la prevención o tratamiento de infección por el Complejo Mycobacterium avium (MAC) en niños.

Se ha notificado estenosis pilórica hipertrófica infantil tras el uso de azitromicina en neonatos (tratamiento hasta 42 días de vida). Se debe informar a los padres y cuidadores para que contacten con su médico si aparece vómito o irritabilidad con la alimentación.

Azitromicina 200 mg/5 ml polvo para suspensión oral en frasco contiene sacarosa, glucosa y etanol.

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), problemas de absorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene glucosa. Los pacientes con problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene 0,012% de etanol (alcohol) que se corresponde con una cantidad de 0,59 mg/ 5 ml de suspensión oral.

Nuevas reacciones adversas

La tabla que figura a continuación recoge las reacciones adversas identificadas durante la realización de los ensayos clínicos y la vigilancia post-comercialización (incluidas en cursiva) ordenadas de acuerdo al sistema de clasificación por órganos de la convención MedDRA. Dentro de cada frecuencia se han ordenado según su importancia clínica. Las frecuencias se han definido como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $<1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$), muy raras ($<1/10.000$) y

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



frecuencia no conocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Reacciones adversas posible o probablemente relacionadas con azitromicina basadas en las notificaciones de los ensayos clínicos y de la experiencia post comercialización.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy Frecuente ($\geq 1/10$)	Frecuente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $<1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$)	Frecuencia no conocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones			Candidiasis, infección vaginal, neumonía, infección por hongos, infección bacteriana, faringitis, gastroenteritis, trastorno respiratorio,		Colitis pseudomembranosa (ver sección 2.4)

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



			rinitis candidiasis oral,		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Leucopenia, neutropenia, eosinofilia		Trombocitopenia, anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico			Angioedema, hipersensibilidad		Reacción anafiláctica (ver sección 2.4)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Anorexia		
Trastornos psiquiátricos			Nerviosismo, insomnio	Agitación	Agresividad, Ansiedad, delirio, alucinación
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	Mareo, somnolencia, disgeusia, parestesia		Síncope, convulsión, hipoestesia, hiperactividad psicomotora, anosmia, ageusia, parosmia, miastenia gravis (ver sección 2.4)
Trastornos oculares			Alteración visual		
Trastornos del oído y del laberinto			Sordera, trastorno del oído, vértigo		Alteración de la audición, incluyendo sordera, acúfenos
Trastornos cardíacos			Palpitaciones		Torsade de pointes (ver sección 2.4), arritmia (ver sección 2.4), incluyendo taquicardia

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



					<i>ventricular, prolongación del intervalo QT en el ECG (ver sección 2.4)</i>
Trastornos vasculares			Sofocos		<i>Hipotensión</i>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Disnea, epistaxis		
Trastornos gastrointestinales	<i>Diarrea</i>	<i>Vómitos, dolor abdominal, náuseas</i>	<i>Estreñimiento disfagia, flatulencia, dispepsia, gastritis, distensión abdominal, boca seca, eructos, ulceración de la boca, hipersecreción salivar</i>		<i>Pancreatitis, cambio de color de la lengua</i>
Trastornos hepatobiliares				<i>Función hepática anormal, ictericia colestática</i>	<i>Insuficiencia hepática (que raramente ha resultado mortal) (ver sección 2.4), hepatitis fulminante, necrosis hepática.</i>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			<i>Erupción, prurito, urticaria, dermatitis, piel seca, hiperhidrosis</i>	<i>Reacciones de fotosensibilidad, reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas</i>	<i>Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (NET), eritema multiforme</i>

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



				<i>sistémicos (DRESS), pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)</i>	
Trastornos musculoesqueléticos			Osteoartritis, mialgia, dolor de espalda, dolor de cuello		<i>Artralgia</i>
Trastornos renales y urinarios			Disuria, dolor renal		<i>Insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial</i>
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Metrorragia, trastorno testicular		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de acción			<i>Edema, astenia, malestar general, fatiga, edema de cara, dolor torácico, pirexia, dolor, edema periférico</i>		
Exploraciones complementarias		Recuento disminuido de linfocitos, recuento elevado de eosinófilos, bicarbonato disminuido en sangre, basófilos elevados, monocitos elevados,	Aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, urea y creatinina elevadas en sangre, hiperbilirubinemia, potasio anormal en sangre, aumento de la fosfatasa alcalina en la sangre, cloruro elevado, glucosa elevada,		

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



		neutrófilos elevados	plaquetas aumentadas, hematocrito disminuido, bicarbonato elevado, sodio anormal		
Lesiones traumáticas e intoxicaciones			Complicación post intervención		

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización.

Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Nuevas interacciones

Antiácidos

En un estudio farmacocinético para valorar los efectos de la administración simultánea de antiácidos y azitromicina, no se observó ningún efecto sobre la biodisponibilidad global, aunque

las concentraciones plasmáticas máximas se redujeron aproximadamente un 25%. Los pacientes en tratamiento con azitromicina por vía oral y antiácidos no deben tomar dichos medicamentos simultáneamente

Cetirizina

En voluntarios sanos, la coadministración de un régimen de 5 días de azitromicina con cetirizina 20 mg durante el equilibrio estacionario, no produjo ninguna interacción farmacocinética ni se observaron cambios significativos en el intervalo QT.

Didanosina

La administración conjunta de dosis diarias de 1200 mg/día de azitromicina y 400 mg/día de didanosina en 6 sujetos VIH positivos, no pareció afectar la farmacocinética en el estado de equilibrio estacionario de didanosina comparada con un placebo.

Digoxina y colchicina

Se ha notificado que la administración concomitante de antibióticos macrólidos, incluyendo azitromicina, con sustratos de la glicoproteína P, tales como la digoxina y la colchicina, da lugar a un aumento de los niveles séricos del sustrato de la glicoproteína P. Por lo tanto, si se administran concomitantemente azitromicina y los sustratos de la glicoproteína P, como la digoxina y colchicina, se debe considerar la posibilidad de que aumenten las

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



concentraciones séricas del sustrato. Es necesaria la vigilancia clínica, y posiblemente de los niveles séricos de digoxina y colchicina, durante el tratamiento con azitromicina y tras su interrupción.

Zidovudina

Dosis únicas de 1000 mg y dosis múltiples de 1200 mg o 600 mg de azitromicina tuvieron un ligero efecto en la farmacocinética plasmática y en la excreción urinaria de zidovudina o de su metabolito glucurónico. Sin embargo, la administración de azitromicina aumentó las concentraciones de zidovudina fosforilada, el metabolito clínicamente activo, en células mononucleares de sangre periférica. No está clara la significación clínica de este hallazgo, aunque puede ser beneficioso para el paciente.

Medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT

Azitromicina se debe usar con precaución en pacientes que reciban medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT, cisaprida, terfenadina, antiarrítmicos de clases IA y III, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y algunos antiinfecciosos, debido al aumento del riesgo de arritmia ventricular (ver sección 2.4).

Derivados ergotamínicos

Existe una posibilidad teórica de interacción entre azitromicina y los derivados ergotamínicos (ver sección 2.4) por lo que no se recomienda su uso concomitante.

Citocromo P450

Azitromicina no interacciona de manera significativa con el sistema enzimático hepático del citocromo P450. No parece que haya interacciones farmacocinéticas como las observadas para la eritromicina y otros macrólidos. Tanto la inactivación como la inducción del citocromo P450 hepático, vía complejo citocromo-metabolito no ocurren con azitromicina.

Se han realizado estudios farmacocinéticos entre azitromicina y los siguientes medicamentos que sufren un significativo metabolismo mediado por el citocromo P450.

Atorvastatina

La coadministración de atorvastatina (10 mg al día) y azitromicina (500 mg al día) no alteró las concentraciones plasmáticas de atorvastatina (basado en un ensayo de inhibición de la HMGCoA reductasa). Sin embargo, se han notificados casos postcomercialización de rabdomiolisis en pacientes que reciben azitromicina con estatinas.

Carbamazepina

En un estudio farmacocinético de interacción realizado en voluntarios sanos, no se detectaron efectos significativos sobre los niveles plasmáticos de carbamazepina ni de su metabolito activo, en pacientes que recibieron azitromicina de forma concomitante.

Cimetidina



En un estudio farmacocinético realizado para valorar los efectos de una dosis única de cimetidina (administrada 2 horas antes) sobre la farmacocinética de azitromicina, no se observaron alteraciones de ésta última. Por lo tanto, este medicamento puede administrarse concomitantemente con azitromicina.

Anticoagulantes orales tipo cumarínicos

En un estudio farmacocinético de interacción, azitromicina no alteró el efecto anticoagulante de una dosis única de 15 mg de warfarina, administrada a voluntarios sanos. Tras su comercialización se han comunicado casos de potenciación del efecto anticoagulante posteriores a la administración concomitante de azitromicina y anticoagulantes orales tipo cumarínico. Por ello, aunque no se ha establecido una relación causal de esta potenciación, se recomienda controlar estrechamente el tiempo de protrombina cuando se utilice azitromicina en pacientes tratados con anticoagulantes orales tipo cumarínico.

Ciclosporina

En un estudio farmacocinético con voluntarios sanos a los que se les administró una dosis oral de 500 mg/día de azitromicina, durante 3 días, y posteriormente, se les administró una única dosis oral de 10 mg/kg de ciclosporina, se observó una elevación significativa de la C_{max} y el AUC₀₋₅ de la ciclosporina. Por lo tanto, debe tenerse precaución cuando se administre simultáneamente dichos fármacos. Si la administración conjunta es necesaria, deben controlarse los niveles plasmáticos de ciclosporina y ajustar la dosis convenientemente.

Efavirenz

La administración conjunta de una dosis única de 600 mg de azitromicina y 400 mg diarios de efavirenz durante 7 días no produjo ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa.

Fluconazol

La administración conjunta de una dosis única de 1200 mg de azitromicina no alteró la farmacocinética de una dosis única de 800 mg de fluconazol. La exposición total y la semivida de azitromicina no se alteraron por la coadministración de fluconazol, sin embargo, se observó un descenso clínicamente insignificante en la C_{max} (18%) de la azitromicina.

Indinavir

La administración conjunta de una dosis única de 1200 mg de azitromicina no tuvo un efecto significativo, desde el punto de vista estadístico, sobre la farmacocinética de 800 mg de indinavir administrado 3 veces al día durante 5 días.

Metilprednisolona

En un estudio farmacocinético de interacción realizado en voluntarios sanos, azitromicina no produjo efectos significativos sobre la farmacocinética de metilprednisolona.

Midazolam

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En voluntarios sanos, la administración conjunta de 500 mg/día, durante 3 días, de azitromicina, no causó cambios clínicamente significativos ni en la farmacocinética ni en la farmacodinamia de una dosis única de 15 mg de midazolam.

Nelfinavir

La administración de 1200 mg de azitromicina durante el equilibrio estacionario de nelfinavir (750 mg tres veces al día) produjo un aumento de la concentración de azitromicina. No es necesario ajustar la dosis cuando se administran conjuntamente. No se observó la aparición de efectos secundarios clínicamente significativos.

Rifabutina

La administración conjunta de azitromicina y rifabutina no afecta a las concentraciones séricas de estos medicamentos.

Se observó neutropenia en sujetos que recibieron tratamiento concomitante con azitromicina y rifabutina. Aunque la neutropenia se ha asociado con el uso de rifabutina, no se ha establecido la relación causal con su combinación con azitromicina (ver sección 2.8).

Sildenafil

En voluntarios varones sanos, no hubo evidencia de un efecto de azitromicina (500 mg diarios durante 3 días) en el AUC y Cmax del sildenafil o de su principal metabolito circulante.

Terfenadina

En estudios farmacocinéticos no se han encontrado evidencias de interacción entre azitromicina y terfenadina. Excepcionalmente se han comunicado casos en que la posibilidad de dicha interacción no puede excluirse completamente; sin embargo, no existen evidencias específicas de que dicha interacción haya ocurrido.

Teofilina

En estudios en voluntarios sanos no se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre azitromicina y teofilina cuando se administraron de forma concomitante.

Triazolam

En 14 voluntarios sanos, la administración de azitromicina 500 mg (Día 1) y 250 mg (Día 2) con 0,125 mg de triazolam (Día 2), no tuvo ningún efecto significativo en ninguna de las variables farmacocinéticas de triazolam, en comparación con triazolam y placebo.

Trimetoprima-sulfametoxazol

La administración conjunta de trimetoprima-sulfametoxazol (160 mg/800 mg) durante 7 días junto con 1200 mg de azitromicina en el día 7º no produjo efectos significativos sobre las concentraciones máximas, exposición total o eliminación urinaria ni de trimetoprim ni de



sulfametoxazol. Las concentraciones séricas de azitromicina fueron similares a las observadas en otros estudios.

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

3.1.9.30 LOPERAMIDA CLORHIDRATO 2MG

Expediente : 20046526
Radicado : 20211198054
Fecha : 29/09/2021
Interesado : SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.

Composición:
Cada comprimido contiene loperamida clorhidrato 2.00000 mg

Forma farmacéutica: tableta

Indicaciones

Antidiarreico

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, pacientes en quienes debe evitarse la inhibición del peristaltismo intestinal, no debe usarse en niños menores de 12 años y ancianos."este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de laponia) o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión CO_LOPERAMIDA HCL_TAB_REC_2MG_PIL_Fecha de revisión 22 de septiembre del 2021

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Información para prescribir versión CO_LOPERAMIDA
HCL_TAB_REC_2MG_PI_Fecha de revisión 22 de septiembre del 2021

Nueva dosificación

Posología

Dos comprimidos como dosis de ataque seguidas de un comprimido después de cada descarga hasta un máximo de 8 comprimidos al día.

Interrumpa el tratamiento si no se producen más movimientos intestinales durante 24 horas.

Atención: no usar por más de 2 días. De hecho, durante los episodios repentinos de diarrea aguda, Loperamida puede generalmente detener los síntomas en 48 horas.

Población pediátrica

El producto está contraindicado para niños menores de 12 años.

Modo de administración

deglutir el comprimido con un poco de agua. No la mastique.

Use este medicamento solo según las recomendaciones. No exceda las dosis recomendadas o la duración del tratamiento.

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Embarazo y lactancia (ver párrafo 2.6 “embarazo y lactancia”).

No usar en niños menores de 12 años.

Además, Loperamida no debe ser usado en los siguientes casos:

- Presencia de sangre en las heces y fiebre alta;
- Inflamación del tracto inferior del intestino (por ejemplo, colitis ulcerosa o colitis pseudomembranosa luego de terapia antibiótica);
- Estreñimiento o timpanismo abdominal (presencia de aire en el estómago);
- En todos los casos donde se requiera evitar una inhibición de la motilidad intestinal. Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de laponia) o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento

Nuevas precauciones o advertencias

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Durante la diarrea puede darse una pérdida de líquidos y electrolitos que puede requerir una adecuada rehidratación.

Los pacientes enfermos de colitis ulcerosa deben usar el medicamento con prudencia e interrumpir el tratamiento en caso de aparición de distensión abdominal.

Consulte a su médico si la sintomatología no se resuelve o no presenta evidentes mejorías luego de 2 días.

Suspenda el uso del fármaco en caso de aparición de estreñimiento.

En casos de sobredosis, han sido evidenciados episodios cardíacos que incluyen la prolongación del QT y el del complejo QRS, torsade de pointes.

Algunos casos han tenido resultados fatales (ver párrafo 2.9). La sobredosis puede manifestar la presencia del síndrome de Brugada. Es oportuno que los pacientes no superen las dosis recomendadas y/o no extiendan la duración recomendada de la terapia.

Los pacientes hepatopáticos deben tomar el fármaco bajo supervisión médica dado que el fármaco es inactivado por el hígado. La loperamida debe ser usada prudentemente en las personas jóvenes a causa de la gran variabilidad de la respuesta, en particular, los niños pueden manifestar más fácilmente una deshidratación que hace aún más variable la respuesta del fármaco.

Los pacientes que hayan seguido tratamientos con antibióticos en las semanas anteriores deben consultar a su médico antes de empezar el tratamiento con antidiarréicos.

Se han notificado casos de abuso y uso indebido de Loperamida, utilizado como sustituto de los opioides, en personas dependientes de opioides (ver sección 2.9).

Por lo tanto, se recomienda precaución en pacientes con antecedentes de abuso de drogas / sustancias o cuando se usan en combinación con otras drogas con potencial de abuso.

Informaciones importantes sobre algunos excipientes

Loperamida contiene lactosa: los pacientes afectados por raros problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, por déficit de lactasa Lapp o de baja absorción de glucosa-galactosa, no deben tomar esta medicina.

Se puede observar pancreatitis aguda en pacientes que reciben loperamida. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Si se sospecha de pancreatitis, se debe suspender el medicamento; si se confirma, no se debe reiniciar el medicamento. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de colecistectomía o pancreatitis.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Nuevas reacciones adversas

Si Loperamida es suministrado correctamente los efectos secundarios son pocos y de modesto alcance.

Pueden manifestarse los siguientes efectos:

- estreñimiento y timpanismo abdominal y/o distensión abdominal. En casos excepcionales y en los cuales el producto no sea usado correctamente, estos últimos efectos pueden asociarse a oclusión intestinal;
- reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo, erupciones cutáneas, prurito, dipnea o edema facial);
- otros efectos que, en general, son difíciles de distinguir de aquellos asociados al síndrome diarreico como: dolor o sensación de malestar abdominal, náuseas y vómito, cansancio, vértigo o aturdimiento, resequedad bucal.

Aviso de las reacciones adversas sospechadas

El aviso de las reacciones adversas sospechadas que se verifican después de la autorización del medicamento es importante en cuanto permite un monitoreo continuo de la relación beneficio/ riesgo del medicamento.

Nuevas interacciones

Es posible la interacción con fármacos que tengan propiedades farmacológicas similares a las de la loperamida o fármacos que pueden ralentizar el peristaltismo intestinal (por ejemplo, anticolinérgicos), en cuanto los efectos de Loperamida podrían ser potenciados.

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

3.1.9.31 KETESSE® 50 MG/2 ML INYECTABLE

Expediente : 20076204

Radicado : 20211206819

Fecha : 11/10/2021

Interesado : A. MENARINI LATIN AMERICA SLU SUCURSAL COLOMBIA

Composición:

Cada ampolla de 2 ml contiene dexketoprofeno trometamol, equivalente a dexketoprofeno 50 mg

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: solución inyectable o concentrado para solución para perfusión
Indicaciones

Tratamiento sintomático del dolor agudo de moderado a intenso, cuando la administración oral no es apropiada, tal como dolor postoperatorio, cólico renal y dolor lumbar.

Contraindicaciones

Kettesse® solución inyectable o concentrado para solución para perfusión no se administrará en los siguientes casos:

- pacientes con hipersensibilidad al dextetoprofeno, a cualquier otro antiinflamatorio no esteroideo (aine) o a cualquiera de los excipientes del producto.
- pacientes en los cuales sustancias con acción similar (p. Ej. Ácido acetilsalicílico y otros aine) provocan ataques de asma, broncoespasmo, rinitis aguda, o causan pólipos nasales, urticaria o edema angioneurótico.
- pacientes con antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación relacionados con tratamientos anteriores con aine. Úlcera péptica/hemorragia gastrointestinal activa o recidivante (dos o más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados) o dispepsia crónica.
- pacientes con hemorragia gastrointestinal, otras hemorragias activas u otros trastornos hemorrágicos.
- pacientes con enfermedad de crohn o colitis ulcerosa.
- pacientes con historia de asma bronquial.
- pacientes con insuficiencia cardíaca grave.
- pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min).
- pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación child-pugh 10 ? 15).
- pacientes con diátesis hemorrágica y otros trastornos de la coagulación.
- durante el tercer trimestre del embarazo y durante el periodo de lactancia.

Kettesse® solución inyectable o concentrado para solución para perfusión está contraindicado en administración neuraxial (intratecal o epidural) debido a su contenido en etanol.

Precauciones: la seguridad del uso en niños y adolescentes no ha sido establecida.

Administrar con precaución en pacientes con historia de condiciones alérgicas.

Debe evitarse la administración concomitante de ketesse® con otros aine, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2.

Puede reducirse la aparición de efectos indeseables si se utiliza la dosis eficaz mínima durante el menor tiempo posible para el control de los síntomas.

Durante el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (aine), entre los que se encuentra el dextetoprofeno trometamol se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones (que pueden ser mortales) en cualquier momento del mismo, con o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes previos de acontecimientos gastrointestinales graves previos.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de aine, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación, y en los ancianos.

Advertencias:

Uso en ancianos: los ancianos sufren una mayor incidencia de reacciones adversas a los aine, y concretamente hemorragias y perforación gastrointestinales, que pueden ser mortales. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis menor posible.

Se recomienda prescribir a estos pacientes tratamiento concomitante con agentes protectores (p.e. misoprostol o inhibidores de la bomba de protones); dicho tratamiento combinado también debería considerarse en el caso de pacientes que precisen dosis baja de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal.

Se debe advertir a los pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, y en especial a los ancianos, que comuniquen inmediatamente al médico cualquier síntoma abdominal infrecuente (especialmente el sangrado gastrointestinal) durante el tratamiento y en particular en los estadios iniciales.

Se debe recomendar una precaución especial a aquellos pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal como los anticoagulantes orales del tipo dicumarínico y los medicamentos antiagregantes plaquetarios del tipo ácido acetilsalicílico. Asimismo, se debe mantener cierta precaución en la administración concomitante de corticoides orales y de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (isrs).

Si se produjera una hemorragia gi o una úlcera en pacientes en tratamiento con ketesse®, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente.

Los aines deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa, o de enfermedad de crohn, pues podrían exacerbar su patología.

Como todos los aine, cualquier antecedente de esofagitis, gastritis y/o úlcera péptica debe ser valorado para asegurar su total curación antes de iniciar el tratamiento con dexketoprofeno trometamol. Los pacientes con síntomas gastrointestinales o antecedentes de enfermedad gastrointestinal, deberían someterse a un estrecho seguimiento para detectar la aparición de trastornos digestivos, especialmente hemorragia gastrointestinal.

Todos los aines (antiinflamatorios no esteroideos) no selectivos pueden inhibir la agregación plaquetaria y puede prolongar el tiempo de sangrado por inhibición de la síntesis de prostaglandinas. El uso concomitante de dexketoprofeno trometamol y dosis profilácticas de heparina de bajo peso molecular durante el periodo postoperatorio ha sido evaluado en estudios clínicos controlados y no se observó ningún efecto en los parámetros de la coagulación. No obstante, los pacientes que reciban otras terapias que puedan alterar la hemostasia, tales como warfarina u otros cumarínicos o heparinas han de ser cuidadosamente monitorizados si se administra dexketoprofeno trometamol.

Como todos los aine, puede elevar los niveles plasmáticos de nitrógeno ureico y de creatinina. Al igual que otros inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas, puede asociarse a efectos indeseables del sistema renal que pueden dar lugar a nefritis glomerular, nefritis intersticial, necrosis papilar renal, síndrome nefrótico e insuficiencia renal aguda.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Como otros aines, puede producir pequeñas elevaciones transitorias en algunos parámetros de función hepática y también incrementos significativos de la transaminasa glutámico-oxalacética sérica (sgot) y transaminasa glutámico-pirúvica sérica (sgpt). En caso de un incremento relevante de estos parámetros deberá suspenderse el tratamiento

Se recomienda administrar con precaución ketesse® solución inyectable o concentrada para solución para perfusión en pacientes con trastornos

Acta no. 11 de 2014 segunda parte página 201 de 481

El formato impreso de este documento es una copia no controlada

F73-pm01-rs v2 30/04/2014

Bogotá - colombia

Wwww.invima.gov.co

Hematopoyéticos, lupus eritematoso sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo.

Como otros aine, dexketoprofeno puede enmascarar los síntomas de enfermedades infecciosas. En casos aislados, se ha descrito un empeoramiento de infecciones de tejidos blandos en relación con el uso de aine. Por este motivo debe indicarse al paciente que consulte al médico inmediatamente si aparecen signos de infección bacteriana o si éstos empeoran durante el tratamiento.

Debe administrarse con precaución en pacientes con alteración de la función hepática y/o renal, así como en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o fallo cardíaco. En estos pacientes, la utilización de aine puede provocar un deterioro de la función renal, retención de líquidos y edema. También se debe tener precaución en pacientes que reciban diuréticos o en aquellos que puedan desarrollar hipovolemia ya que existe un riesgo aumentado de nefrotoxicidad. Debe extremarse la precaución en pacientes con historia de cardiopatía, en particular en pacientes con episodios previos de insuficiencia cardíaca ya que existe un riesgo aumentado de que se desencadene un fallo cardíaco. Los pacientes ancianos están más predispuestos a sufrir alteraciones en la función renal, cardiovascular o hepática.

Se debe tener una precaución especial en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca, ya que se ha notificado retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con aines

Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el empleo de algunos aine (especialmente en dosis altas y en tratamientos de larga duración) se puede asociar con un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (por ejemplo infarto de miocardio o ictus). No existen datos suficientes para poder confirmar o excluir dicho riesgo en el caso de dexketoprofeno trometamol

En consecuencia, los pacientes que presenten hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad coronaria establecida, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas sólo deberían recibir tratamiento con ketesse si el médico juzga que la relación beneficio-riesgo para el paciente es favorable. Esta misma valoración debería realizarse antes de iniciar un tratamiento de larga duración en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos (p.e. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores).

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de stevens-johnson, y necrosis epidérmica tóxica con una frecuencia muy rara, menor de 1 caso cada 10.000 pacientes, en asociación con la utilización de aine.

Acta No. 23 de 2021 SEM

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

ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(1) 2948700

www.invima.gov.co





Parece que los pacientes tienen mayor riesgo de sufrir estas reacciones al comienzo del tratamiento: la aparición de dicha reacción adversa ocurre en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Debe suspenderse inmediatamente la administración de ketesse ante los primeros síntomas de eritema cutáneo, lesiones mucosas u otros signos de hipersensibilidad.

Como otros aine, dexketoprofeno trometamol puede disminuir la fertilidad femenina y no se recomienda su uso en mujeres que deseen quedar embarazadas. En mujeres que presenten dificultades para concebir o en estudio por infertilidad, deberá considerarse la retirada de dexketoprofeno trometamol. No debe utilizarse dexketoprofeno en el primer y segundo trimestre del embarazo si no es estrictamente necesario.

Cada ampolla de ketesse® solución inyectable o concentrado para solución para perfusión contiene 200 mg de etanol equivalente a 5 ml de cerveza o 2.08 ml de vino por dosis. perjudicial para pacientes alcohólicos.

Cualquier medicamento que contenga alcohol en su composición deberá ser administrado con precaución a mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, niños y pacientes de grupos de alto riesgo como pacientes con enfermedad hepática o epilepsia.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, por consiguiente, puede considerarse "libre de sodio".

embarazo: La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar de forma adversa al embarazo y/o desarrollo embrio-fetal. Datos de estudios epidemiológicos sugieren un aumento de riesgo de aborto y de malformación cardíaca y gastrosquisis después de utilizar inhibidores de la síntesis de prostaglandinas al

Acta no. 11 de 2014 segunda parte página 203 de 481

El formato impreso de este documento es una copia no controlada

F73-pm01-rs v2 30/04/2014

Bogotá - colombia

Wwww.invima.gov.co

Principio del embarazo. El riesgo absoluto de malformaciones cardiovasculares se incrementó en menos del 1%, hasta aproximadamente el 1.5%. Se cree que el riesgo aumenta en función de la dosis y de la duración de la terapia. En animales, la administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas ha producido un aumento de pérdidas pre- y post- implantación y de letalidad embrio-fetal. además, se ha notificado una mayor incidencia de diferentes malformaciones, incluyendo cardiovasculares, en animales a los que se administró un inhibidor de la síntesis de prostaglandina durante el periodo organogénico. No obstante, los estudios realizados en animales a los que se ha administrado dexketoprofeno trometamol no mostraron toxicidad reproductiva.

No se deberá administrar dexketoprofeno trometamol durante el primer y segundo trimestre de embarazo a menos que sea absolutamente necesario. La dosis y la duración del tratamiento con dexketoprofeno trometamol deberán ser tan bajas como sea posible si se administra a mujeres que desean quedarse embarazadas o durante el primer o segundo trimestre de embarazo.

Durante el tercer trimestre de embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden provocar:

- en el feto:

Acta No. 23 de 2021 SEM

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

ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(1) 2948700

www.invima.gov.co





- toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del ductus arteriosus e hipertensión pulmonar)
- disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligohidramnios.
- en la madre y en el recién nacido, al final del embarazo:
- una posible prolongación del tiempo de sangrado y efecto antiagregante, que puede producirse incluso a dosis muy bajas,
- una inhibición de contracciones uterinas, que daría lugar a un retraso o prolongación del parto.

Se desconoce si el dexketoprofeno se excreta en la leche materna.

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 en interacciones
- Inserto Versión septiembre de 2021
- Ficha técnica versión septiembre de 2021

Nueva dosificación

Posología y forma de administración

Posología

Se debe utilizar la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo necesario para aliviar los síntomas.

Adultos

La dosis recomendada es 50 mg cada 8 – 12 horas. Si fuera necesario, la administración puede repetirse pasadas 6 horas. La dosis total diaria no debe sobrepasar los 150 mg. Ketesse solución inyectable y para perfusión está indicado para su uso a corto plazo y el tratamiento debe limitarse al periodo sintomático agudo (no más de 2 días). Los pacientes deben adoptar un tratamiento analgésico por vía oral cuando éste sea posible.

En caso de dolor postoperatorio moderado a intenso, Ketesse solución inyectable y para perfusión puede utilizarse en combinación con analgésicos opiáceos, si está indicado, a las mismas dosis recomendadas en adultos.

Pacientes de edad avanzada:

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Generalmente no se requiere ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada. No obstante, debido a una disminución fisiológica de la función renal en pacientes de edad avanzada, se recomienda una dosis menor en caso de un deterioro leve de la función renal: dosis total diaria de 50 mg.

Insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (puntuación Child-Pugh 5 – 9), la dosis debe reducirse a una dosis total diaria de 50 mg y ser monitorizada cuidadosamente. Ketesse solución inyectable y para perfusión no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática severa (puntuación Child-Pugh 10 – 15)

Insuficiencia renal:

En pacientes con disfunción renal leve (aclaramiento de creatinina 60 – 89 ml / min), la dosis debe reducirse a una dosis total diaria de 50 mg. Ketesse solución inyectable y para perfusión no se debe utilizar en pacientes con disfunción renal moderada o severa (aclaramiento de creatinina $\leq$ 59 ml / min).

Población pediátrica

Ketesse no se ha estudiado en niños ni adolescentes. Por lo tanto, la seguridad y eficacia no han sido establecidas y el producto no debe emplearse en niños ni adolescentes.

Forma de administración

Ketesse solución inyectable y para perfusión puede ser administrado tanto por vía intramuscular como por vía intravenosa:

- Uso intramuscular: el contenido de una ampolla (2 ml) de Ketesse solución inyectable y para perfusión debe ser administrado por inyección lenta y profunda en el músculo.
 - Uso intravenoso:
 - Infusión intravenosa: La solución diluida, se debe administrar por perfusión lenta durante 10 – 30 minutos.
- La solución debe estar siempre protegida de la luz natural.

- Bolus intravenoso: si se requiere, el contenido de una ampolla (2 ml) de Ketesse solución inyectable y para perfusión puede administrarse en bolus intravenoso lento, administrado en un tiempo no inferior a 15 segundos.

Instrucciones para la manipulación del producto Cuando se administra Ketesse solución inyectable y para perfusión por vía intramuscular o mediante bolus intravenoso, la solución debe ser inyectada inmediatamente, después de su extracción de la ampolla de color topacio.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Para la administración como infusión intravenosa, la solución inyectable debe diluirse asépticamente y protegerse de la luz natural.

Nuevas contraindicaciones

Kettesse solución inyectable y para perfusión no se administrará en los siguientes casos:

- pacientes con hipersensibilidad al principio activo, a cualquier otro AINE o a alguno de los excipientes.
- pacientes en los cuales sustancias con acción similar (p. ej. ácido acetilsalicílico y otros AINE) provocan ataques de asma, broncoespasmo, rinitis aguda, o causan pólipos nasales, urticaria o edema angioneurótico.
- reacciones fotoalérgicas o fototóxicas conocidas durante el tratamiento con ketoprofeno o fibratos.
- pacientes con antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación relacionados con tratamientos anteriores con AINE.
- pacientes con úlcera péptica/hemorragia gastrointestinal activa o con cualquier antecedente de sangrado, ulceración o perforación gastrointestinal.
- pacientes con dispepsia crónica.
- pacientes con otras hemorragias activas u otros trastornos hemorrágicos.
- pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.
- pacientes con insuficiencia cardíaca grave.
- pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (aclaramiento de creatinina ≤ 59 ml / min).
- pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación Child-Pugh 10 – 15).
- pacientes con diátesis hemorrágica y otros trastornos de la coagulación.
- pacientes con deshidratación grave (causada por vómitos, diarrea o ingesta insuficiente de líquidos).
- durante el tercer trimestre del embarazo y durante el periodo de lactancia.

Kettesse solución inyectable y para perfusión está contraindicado en administración neuraxial

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Administrar con precaución en pacientes con historia de condiciones alérgicas.

Debe evitarse la administración concomitante de Ketesse con otros AINE, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2.

Puede reducirse la aparición de efectos indeseables si se utiliza la dosis eficaz mínima durante el menor tiempo posible para el control de los síntomas.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Seguridad gastrointestinal

Durante el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), entre los que se encuentra el dexketoprofeno trometamol se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones (que pueden ser mortales) en cualquier momento del mismo, con o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes previos de acontecimientos gastrointestinales graves previos. Si se produjera una hemorragia GI o una úlcera en pacientes en tratamiento con Ketesse, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente.

El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de AINE, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación, y en los pacientes de edad avanzada. Pacientes de edad avanzada: Los pacientes de edad avanzada sufren una mayor incidencia de reacciones adversas a los AINE, y concretamente hemorragias y perforación gastrointestinales, que pueden ser mortales. Estos pacientes deberían iniciar el tratamiento con la dosis más baja posible.

Como todos los AINE, cualquier antecedente de esofagitis, gastritis y/o úlcera péptica debe ser valorado para asegurar su total curación antes de iniciar el tratamiento con dexketoprofeno trometamol. Los pacientes con síntomas gastrointestinales o antecedentes de enfermedad gastrointestinal, deberían someterse a un estrecho seguimiento para detectar la aparición de trastornos digestivos, especialmente hemorragia gastrointestinal. Los AINE deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa, o de enfermedad de Crohn, ya que podrían exacerbar su patología.

Se recomienda prescribir a estos pacientes tratamiento concomitante con agentes protectores (p.e. misoprostol o inhibidores de la bomba de protones); dicho tratamiento combinado también debería considerarse en el caso de pacientes que precisen dosis baja de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal.

Se debe advertir a los pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, y en especial a los pacientes de edad avanzada, que comuniquen inmediatamente al médico cualquier síntoma abdominal infrecuente (especialmente el sangrado gastrointestinal) durante el tratamiento y en particular en los estadios iniciales.

Se debe recomendar una precaución especial a aquellos pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal tales como corticoides orales, anticoagulantes orales tipo dicumarínico, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o agentes antiagregantes como el ácido acetilsalicílico.

Seguridad renal

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Se debe tener precaución en pacientes con alteraciones de la función renal. En estos pacientes, la utilización de AINE puede provocar un deterioro de la función renal, retención de líquidos y edema. También se debe tener precaución en pacientes que reciban diuréticos o en aquellos que puedan desarrollar hipovolemia ya que existe un riesgo aumentado de nefrotoxicidad.

Durante el tratamiento se debe asegurar una ingesta adecuada de líquidos para prevenir deshidratación y un posible aumento de la toxicidad renal asociada.

Como todos los AINE, puede elevar los niveles plasmáticos de nitrógeno ureico y de creatinina. Al igual que otros inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas, puede asociarse a efectos indeseables del sistema renal que pueden dar lugar a nefritis glomerular, nefritis intersticial, necrosis papilar renal, síndrome nefrótico e insuficiencia renal aguda.

Los pacientes de edad avanzada están más predispuestos a sufrir alteraciones de la función renal

Seguridad hepática

Se debe tener precaución en pacientes con alteraciones de la función hepática.

Como otros AINE, puede producir pequeñas elevaciones transitorias en algunos parámetros de función hepática y también incrementos significativos de la SGOT y SGPT. En caso de un incremento relevante de estos parámetros deberá suspenderse el tratamiento.

Los pacientes de edad avanzada están más predispuestos a sufrir alteraciones de la función hepática.

Seguridad cardiovascular y cerebrovascular

Se debe tener una precaución especial en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca de leve a moderada. Debe extremarse la precaución en pacientes con historia de cardiopatía, en particular en pacientes con episodios previos de insuficiencia cardíaca al existir un riesgo aumentado de que se desencadene un fallo cardíaco, ya que se ha notificado retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con AINE.

Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el empleo de algunos AINE (especialmente en dosis altas y en tratamientos de larga duración) se puede asociar con un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (por ejemplo infarto de miocardio o ictus). No existen datos suficientes para poder excluir dicho riesgo en el caso de dexketoprofeno.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En consecuencia, los pacientes que presenten hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica establecida, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas sólo deberían recibir tratamiento con dexketoprofeno tras evaluarlo cuidadosamente. Esta misma valoración debería realizarse antes de iniciar un tratamiento de larga duración en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos (p.ej. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores).

Todos los AINE (antiinflamatorios no esteroideos) no selectivos pueden inhibir la agregación plaquetaria y puede prolongar el tiempo de sangría por inhibición de la síntesis de prostaglandinas. El uso concomitante de dexketoprofeno y dosis profilácticas de heparina de bajo peso molecular durante el periodo postoperatorio ha sido evaluado en estudios clínicos controlados y no se observó ningún efecto en los parámetros de la coagulación. No obstante, los pacientes que reciban otras terapias que puedan alterar la hemostasia, tales como warfarina u otros cumarínicos o heparinas han de ser cuidadosamente monitorizados si se administra dexketoprofeno.

Los pacientes de edad avanzada están más predispuestos a sufrir alteraciones en la función, cardiovascular

Reacciones cutáneas

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica con una frecuencia muy rara en asociación con la utilización de AINE. Parece que los pacientes tienen mayor riesgo de sufrir estas reacciones al comienzo del tratamiento: la aparición de dicha reacción adversa ocurre en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Debe suspenderse inmediatamente la administración de Ketesse solución inyectable y para perfusión ante los primeros síntomas de eritema cutáneo, lesiones mucosas u otros signos de hipersensibilidad.

Enmascaramiento de síntomas de infecciones subyacentes

El dexketoprofeno puede enmascarar los síntomas de la infección, lo que puede provocar un retraso en el inicio del tratamiento adecuado y, por lo tanto, empeorar el resultado de la infección. Esto se ha observado en la neumonía adquirida en la comunidad bacteriana y en las complicaciones bacterianas de la varicela. Cuando este medicamento se administra para aliviar el dolor en relación con una infección, se recomienda vigilar la infección. En entornos no hospitalarios, los pacientes deben consultar a un médico si los síntomas persisten o empeoran.

Otra información:

Se debe tener especial precaución en pacientes con:

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- trastornos congénitos del metabolismo de las porfirinas (p. ej. porfiria aguda intermitente)
- deshidratación
- después de cirugía mayor

Si el médico considera necesario un tratamiento prolongado con dexketoprofeno, se debe controlar regularmente la función hepática y renal y el recuento sanguíneo.

Muy raramente se han observado reacciones de hipersensibilidad aguda graves (p. ej. Shock anafiláctico). Debe interrumpirse el tratamiento ante los primeros síntomas de reacciones de hipersensibilidad severas tras la toma de Ketesse. Dependiendo de los síntomas, cualquier procedimiento médico necesario debe ser iniciado por profesionales sanitarios especialistas.

Los pacientes con asma, combinado con rinitis crónica, sinusitis crónica, y/o pólipos nasales tienen un mayor riesgo de sufrir alergia al ácido acetilsalicílico y/o a los AINE que el resto de la población. La administración de este medicamento puede provocar ataques de asma o broncoespasmo, particularmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico o a los AINE.

Excepcionalmente, la varicela puede ser el origen de complicaciones de infecciones cutáneas y de tejidos blandos graves. Hasta la fecha, no se ha podido descartar el papel de los AINE en el empeoramiento de estas infecciones por lo que es recomendable evitar el uso de Ketesse en caso de varicela.

Se recomienda administrar con precaución Ketesse solución inyectable y para perfusión en pacientes con trastornos hematopoyéticos, lupus eritematoso sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo.

En casos aislados, se ha descrito un empeoramiento de infecciones de tejidos blandos en relación con el uso de AINE. Por este motivo debe indicarse al paciente que consulte al médico inmediatamente si aparecen signos de infección bacteriana o si éstos empeoran durante el tratamiento.

Cada ampolla de Ketesse solución inyectable y para perfusión contiene 12,35% de etanol en volumen (alcohol), esto es, hasta 200 mg por dosis, equivalente a 5 ml de cerveza o 2,08 ml de vino por dosis. Perjudicial para personas que padecen alcoholismo. Cualquier medicamento que contenga alcohol en su composición deberá ser administrado con precaución a mujeres embarazadas o lactantes, niños y en grupos de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, por consiguiente, puede considerarse “libre de sodio”.

Población pediátrica

La seguridad de uso en niños y adolescentes no ha sido establecida.

Nuevas reacciones adversas

Efectos Adversos:

Las reacciones adversas notificadas como al menos posiblemente relacionadas con dexketoprofeno trometamol en los ensayos clínicos, así como las reacciones adversas notificadas tras la comercialización de Ketesse® solución inyectable o concentrada para solución para perfusión se tabulan a continuación, clasificadas por órganos y sistemas y ordenadas según frecuencia.

Frecuentes: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/100$)

Muy raras ($< 1/10000$)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes: anemia

Muy raras: Neutropenia, trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: edema de laringe

Muy raras: Reacción anafiláctica, incluyendo shock Anafiláctico

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Raras: Hiperglicemia, hipoglicemia, Hipertrigliceridemia, anorexia

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: Insomnio

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: Cefalea, mareo, somnolencia

Raras: Parestesia, síncope

Trastornos oculares

Poco frecuentes: Visión borrosa

Trastornos del oído y del laberinto

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

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





Raras: Tinnitus

Trastornos cardiacos

Raras: Extrasístole, taquicardia

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: Hipotensión, sofocos

Raras: Hipertensión, tromboflebitis superficial

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raras: Bradipnea

Muy raras: Broncoespasmo, disnea

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náuseas, vómitos

Poco frecuentes: Dolor abdominal, dispepsia, diarrea, estreñimiento, hematemesis, sequedad de boca

Raras: Úlcera péptica, úlcera péptica con hemorragia o úlcera péptica con perforación

Muy raras: Pancreatitis

Trastornos hepatobiliares

Raras: Daño hepatocelular

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Dermatitis, prurito, rash, sudoración incrementada

Raras: Urticaria, acné

Muy raras: Síndrome de Steven Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), angioedema, edema facial, reacciones de fotosensibilidad

Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo

Raras: Rigidez muscular, rigidez articular, calambres musculares, dolor lumbar

Trastornos renales y urinarios

Raras: Insuficiencia renal aguda, Poliuria, dolor renal, cetonuria, proteinuria

Muy raras: Nefritis o síndrome nefrótico

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Raras: Alteraciones menstruales, alteraciones prostáticas

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Frecuentes: Dolor en el lugar de inyección, reacciones en el lugar de la inyección, incluyendo inflamación, hematoma o hemorragia

Poco frecuentes: Pirexia, fatiga, dolor, sensación de frío

Raras: Escalofríos, edema periférico

Exploraciones complementarias

Raras: Analítica hepática anormal

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Las siguientes interacciones son aplicables a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en general:

Asociaciones no recomendadas:

- Otros AINE, incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2) y elevadas dosis de salicilatos (≥ 3 g/día): la administración conjunta de varios AINE puede potenciar el riesgo de úlceras y hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico.

- Anticoagulantes orales: existe un riesgo aumentado del efecto hemorrágico del anticoagulante oral (debido a la elevada unión del dextetoprofeno a proteínas plasmáticas, a la inhibición de la función plaquetaria y al daño de la mucosa gastroduodenal). Si no pudiera evitarse esta combinación, serían necesarios un estricto control clínico y la monitorización analítica del paciente.
- Heparinas: existe un riesgo aumentado de hemorragia (debido a la inhibición de la función plaquetaria y al daño de la mucosa gastroduodenal). Si no pudiera evitarse esta combinación, serían necesarios un estricto control clínico y la monitorización analítica del paciente.
- Corticosteroides: riesgo aumentado de úlcera o hemorragia gastrointestinales
- Litio (descrito con varios AINE): los AINE aumentan los niveles del litio en sangre, que pueden alcanzar valores tóxicos (disminución de la excreción renal del litio). Por tanto este parámetro requiere la monitorización durante el inicio, el ajuste y la finalización del tratamiento con dextetoprofeno.
- Metotrexato, administrado a elevadas dosis de 15 mg/semana o más: los antiinflamatorios en general aumentan la toxicidad hematológica del metotrexato, debido a una disminución de su aclaramiento renal.
- Hidantoinas y sulfonamidas: los efectos tóxicos de estas sustancias pueden verse incrementados.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Asociaciones que requieren precaución:

- Diuréticos, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), antibióticos aminoglucósidos y antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II): el dexketoprofeno puede reducir el efecto de los diuréticos y de los antihipertensivos. En algunos pacientes con compromiso de la función renal (p. ej. pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con compromiso de la función renal), la administración conjunta de agentes que inhiben la ciclooxigenasa e IECAs o antagonistas ARA-II o antibióticos aminoglucósidos puede agravar el deterioro, normalmente reversible, de la función renal. Si se combina dexketoprofeno y un diurético, deberá asegurarse que el paciente esté hidratado de forma adecuada y deberá monitorizarse la función renal al iniciarse el tratamiento.
- Metotrexato, administrado a dosis bajas, menos de 15 mg/semana: los antiinflamatorios en general aumentan la toxicidad hematológica del metotrexato, debido a una disminución de su aclaramiento renal. Durante las primeras semanas de la terapia conjunta el recuento hematológico debe ser cuidadosamente monitorizado. Se incrementará la vigilancia incluso en presencia de función renal levemente alterada, así como en pacientes de edad avanzada.
- Pentoxifilina: aumento del riesgo de hemorragia. Se intensificará la vigilancia clínica y se revisará el tiempo de sangría con mayor frecuencia.
- Zidovudina: riesgo aumentado de toxicidad hematológica, debido a la acción sobre los reticulocitos, dando lugar a anemia severa a la semana del inicio del tratamiento con el AINE. Comprobar el recuento sanguíneo completo y el recuento de reticulocitos una o dos semanas después del inicio del tratamiento con el AINE.
- Sulfonilureas: los AINE pueden aumentar el efecto hipoglicemiante de las sulfonilureas por desplazamiento de los puntos de fijación a proteínas plasmáticas.

Asociaciones a considerar:

- Beta-bloqueantes: el tratamiento con un AINE puede disminuir su efecto antihipertensivo debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.
- Ciclosporina y tacrolimus: su nefrotoxicidad puede verse aumentada por los AINE debido a los efectos mediados por las prostaglandinas renales. Debe controlarse la función renal durante la terapia conjunta.
- Trombolíticos: aumento del riesgo de hemorragia.
- Probenecid: puede aumentar las concentraciones plasmáticas de dexketoprofeno; esta interacción podría deberse a un mecanismo inhibitorio a nivel de la secreción tubular renal y de la glucuronoconjugación y requiere un ajuste de dosis del dexketoprofeno.
- Antiagregantes plaquetarios: aumentan el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): riesgo aumentado de hemorragia gastrointestinal.
- Glucósidos cardíacos: los AINE pueden aumentar los niveles plasmáticos de los glucósidos cardíacos.
- Mifepristona: Existe un riesgo teórico de que los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas alteren la eficacia de la mifepristona. Evidencias científicas limitadas sugieren que la coadministración de AINES en el día de administración de prostaglandinas no tiene un efecto perjudicial sobre los efectos de mifepristona o las de las prostaglandinas en la maduración cervical o en la contractilidad uterina y que no reduce la eficacia de la interrupción médica del embarazo.
- Quinolonas antibacterianas: Datos en animales indican que altas dosis de quinolonas en combinación con AINE pueden aumentar el riesgo de desarrollar convulsiones.
- Tenofovir: el uso concomitante con AINE puede aumentar el nitrógeno ureico en plasma y la creatinina. Deberá monitorizarse la función renal para controlar la influencia sinérgica potencial en la función renal.
- Deferasirox: el uso concomitante con AINE puede aumentar el riesgo de toxicidad gastrointestinal. Se requiere un estricto control clínico cuando se combina deferasirox con estas sustancias.
- Pemetrexed: la combinación con AINE puede disminuir la eliminación de pemetrexed, por ese motivo se debe tener precaución al administrar altas dosis de AINES. En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaración de creatinina de 45 a 79 ml/min), se debe evitar la administración conjunta de pemetrexed con AINE durante 2 días antes y 2 después de la administración de pemetrexed.

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

**3.1.9.32 ESCITALOPRAM 20 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
ESCITALOPRAM 10 MG TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 20076842 / 20014721

Radicado : 20211215292 / 20211215283

Fecha : 14/10/2021

Interesado : WINTHROP PHARMACEUTICALS DE COLOMBIA S.A.

Composición:

- Cada comprimido recubierto contiene escitalopram oxalato 25,54mg equivalentes a escitalopram base 20mg
- Cada tableta recubierta contiene escitalopram oxalato equivalente a escitalopram base 10mg

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Antidepresivo. Depresión mayor. Trastorno de ansiedad social (fobia social). Trastorno de ansiedad generalizado. Trastorno obsesivo-compulsivo. Trastorno de pánico con o sin agorafobia.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a escitalopram o a cualquiera de los excipientes. Tratamiento concomitante con inhibidores no selectivos irreversibles de la monoamino oxidasa (inhibidores de la mao). Tratamiento concomitante con inhibidores reversibles de la mao-a (p.ej., moclobemida), o con el inhibidor no selectivo reversible de la mao linezolida. Escitalopram no debe utilizarse en pacientes con prolongación conocida del intervalo qt o síndrome congénito de qt prolongado. Tratamiento concomitante con productos medicinales que se sabe que prolongan el intervalo qt. Uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad: escitalopram no debe utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años de edad. Embarazo y lactancia. Embarazo: escitalopram no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario, y solo después de haber considerado cuidadosamente el riesgo/beneficio. Lactancia: se espera que escitalopram se excrete en la leche humana. En consecuencia, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento.

Precauciones y advertencias:

Ansiedad paradójica: algunos pacientes con trastorno de pánico pueden experimentar síntomas incrementados de ansiedad al inicio del tratamiento con antidepresivos. Esta reacción paradójica usualmente se desvanece en un plazo de dos semanas durante el tratamiento continuo. Se recomienda una dosis de inicio baja para reducir la probabilidad de un efecto ansiogénico. Convulsiones/epilepsia: escitalopram deberá ser suspendido si cualquier paciente desarrolla convulsiones por primera vez, o si existe un incremento en la frecuencia de las crisis (en pacientes con un diagnóstico previo de epilepsia). Se deberán evitar los ssris en pacientes con epilepsia inestable, y los pacientes con epilepsia controlada deberán ser monitoreados muy de cerca. Manía: los ssris se deberán usar con cuidado en pacientes con un historial de manía/hipomanía. Los ssris se deberán discontinuar en cualquier paciente que entre en una fase maníaca. Diabetes: en pacientes con diabetes, el tratamiento con un ssri puede alterar el control glucémico (hipoglucemia o hiperglucemia). Puede ser necesario ajustar la dosis de insulina y/o de los hipoglucémicos orales. Uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad: escitalopram no debe utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años de edad. Los comportamientos relacionados con suicidio (intentos de suicidio e ideación suicida), y hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento oposicionista, y reacción de ira), se observaron con mayor frecuencia en niños y adolescentes tratados con antidepresivos. Si,

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



con base en una necesidad clínica, se toma la decisión de tratar al paciente, éste debe ser monitoreado cuidadosamente vigilando la aparición de síntomas suicidas. Además, no existen datos en niños y adolescentes acerca de la seguridad a largo plazo concernientes al crecimiento, la maduración y el desarrollo cognitivo y del comportamiento. Suicidio/ideación suicida o empeoramiento clínico: la depresión se asocia con mayor riesgo de ideación suicida, autoagresión y suicidio (eventos relacionados con suicidio). Este riesgo persiste hasta que se presenta una remisión significativa. Debido a que puede no presentarse mejoría durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser monitoreados estrechamente hasta que dicha mejoría ocurra. La experiencia clínica general indica que el riesgo de suicidio puede aumentar en las fases tempranas de la recuperación. Otras enfermedades psiquiátricas para las que se prescribe escitalopram, también pueden asociarse con mayor riesgo de eventos relacionados con suicidio. Además, estas condiciones pueden ser comórbidas con trastorno depresivo mayor. Por lo tanto, al tratar pacientes con otros trastornos psiquiátricos, deben observarse las mismas precauciones observadas al tratar pacientes con trastorno depresivo mayor. Se sabe que los pacientes con historia de eventos relacionados con suicidio, o aquellos que exhiban algún grado significativo de ideación suicida antes de iniciar el tratamiento, tienen mayor riesgo de ideación suicida o de intentos suicidas, y por lo tanto deben recibir monitoreo cuidadoso durante el tratamiento. Un meta-análisis de estudios clínicos comparativos con placebo de fármacos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos, mostró un mayor riesgo de comportamiento suicida con fármacos antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años de edad. El tratamiento con el fármaco debe estar acompañado de la supervisión estrecha de los pacientes y en particular de aquellos con alto riesgo, especialmente en las fases iniciales del tratamiento y después de realizar cambios de dosis. Debe alertarse a los pacientes (y a sus cuidadores) acerca de la necesidad de monitorear cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o ideación suicida, y cambios inusuales del comportamiento, y si alguno de estos síntomas se presenta, debe buscarse atención médica inmediatamente. Acatisia/inquietud psicomotora: el uso de ssri/snri se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente molesta o estresante, y la necesidad de moverse continuamente, acompañada de incapacidad para sentarse o quedarse quieto. Esto es más probable que ocurra en las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollan estos síntomas, aumentar la dosis puede ser perjudicial. Hiponatremia: en rara ocasión, se ha reportado hiponatremia, probablemente por secreción inapropiada de hormona antidiurética (siadh) con el uso de ssri, y generalmente se resuelve al suspender el tratamiento. Debe tenerse precaución en pacientes en riesgo, como ancianos, pacientes cirróticos, o pacientes tratados concomitantemente con medicamentos que se sabe que causan hiponatremia. Hemorragia: se han presentado reportes de anomalías de sangrado cutáneo, tales como equimosis y púrpura, con ssri. Se recomienda precaución en pacientes que estén tomando ssri, particularmente con el uso concomitante de anticoagulantes orales, con productos medicinales que se sabe que afectan la función plaquetaria (p.ej., antipsicóticos atípicos y fenotiazinas, la mayoría de los antidepresivos tricíclicos, ácido acetilsalicílico, y productos medicinales anti-inflamatorios no esteroideos (aines), ticlopidina y dipiridamol), así como en pacientes con tendencia conocida al sangrado. Ect (tratamiento de electrochoque): existe

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



poca experiencia clínica con la administración concurrente de ssri y ect, por lo que se recomienda precaución. Síndrome serotoninérgico: se recomienda precaución si escitalopram se utiliza de manera concomitante con productos medicinales con efectos serotoninérgicos tales como sumatriptan u otros triptanos, tramadol y triptófano. En casos raros, se ha reportado síndrome serotoninérgico en pacientes que utilizan ssri de manera concomitante con productos medicinales serotoninérgicos. Una combinación de síntomas, tales como agitación, temblor, mioclonos e hipertermia, pueden indicar el desarrollo de esta enfermedad. Si esto ocurre, el tratamiento con el ssri y con el producto medicinal serotoninérgico debe suspenderse de inmediato, y debe iniciarse tratamiento sintomático. Síntomas de abstinencia observados al suspender el tratamiento: los síntomas de abstinencia al suspender el tratamiento son comunes, particularmente si la suspensión es abrupta. El riesgo de síntomas de abstinencia depende de varios factores, incluyendo la duración y dosis del tratamiento, y la tasa de reducción de la dosis. Los mareos, trastornos sensoriales (incluidas parestesias y sensaciones de choque eléctrico), trastornos del sueño (incluido insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náusea y/o vómitos, temblores, confusión, sudoración, dolor de cabeza, diarrea, palpitaciones, inestabilidad emocional, irritabilidad y trastornos visuales son las reacciones reportadas con mayor frecuencia. Generalmente estos síntomas son de leves a moderados, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser de intensidad severa. Usualmente ocurren en los primeros días después de suspender el tratamiento, pero han existido reportes muy raros de dichos síntomas en pacientes que han omitido una dosis de manera inadvertida. Generalmente, estos síntomas son auto limitantes y usualmente se resuelven en el lapso de 2 semanas, aunque en algunos individuos pueden prolongarse (2-3 meses o más). Por lo tanto, se aconseja que cuando se desee suspender el tratamiento, escitalopram se disminuya gradualmente en un periodo de varias semanas o meses, de acuerdo con las necesidades del paciente. Cardiopatía coronaria: debido a la poca experiencia clínica, se recomienda precaución en pacientes con cardiopatía coronaria. Prolongación del intervalo qt: escitalopram ha demostrado causar una prolongación dependiente de la dosis en el intervalo qt. Escitalopram no debe ser prescrito a dosis superiores a 20 mg por día. Los casos de prolongación del intervalo qt y arritmia ventricular, incluida torsade de pointes, han sido reportados durante el periodo de post-comercialización, predominantemente en pacientes de sexo femenino, con hipopotasemia o con prolongación preexistente del intervalo qt u otras enfermedades cardíacas. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, predisposición a hipopotasemia o hipomagnesemia debido a una enfermedad concomitante o drogas, están en mayor riesgo de desarrollar torsade de pointes. Se recomienda precaución en pacientes con bradicardia significativa; o en pacientes con infarto agudo de miocardio reciente o insuficiencia cardíaca sin compensar. Los trastornos de electrolitos tales como hipopotasemia y la hipomagnesemia aumentan el riesgo de arritmias maligna; por lo tanto, la hipopotasemia o hipomagnesemia deben corregirse antes de la administración de escitalopram. Los electrolitos deben ser controlados clínicamente. Si los pacientes con enfermedad cardíaca estable son tratados, se deberá considerar una revisión del ecg antes de iniciar el tratamiento. Si ocurren signos de arritmia cardíaca durante el tratamiento con escitalopram, el tratamiento debe retirarse y se debe hacer un ecg. Considere la posibilidad de electrocardiogramas más frecuentes

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



(ecg) de seguimiento en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, bradiarritmias, o pacientes sobre los medicamentos concomitantes que prolongues el intervalo qt. Se debe aconsejar a los pacientes ponerse en contacto con un profesional médico de inmediato si presentan signos y síntomas de frecuencia cardiaca o ritmo anormal mientras está tomando escitalopram. 20 mg por día es la dosis máxima recomendada para pacientes con insuficiencia hepática, que son mayores de 60 años de edad, que son metabolizadores pobres cyp2c19, o que están tomando concomitantemente cimetidina, debido a que estos factores hacen que se eleven los niveles de escitalopram en sangre, aumentando el riesgo de prolongación del intervalo qt y torsade de pointes. Posible interacción con cocaína existe sospecha de una posible interacción entre citalopram y cocaína después de la muerte de un hombre por hemorragia subaracnoidea. Hay mecanismos plausibles para una interacción entre la cocaína y citalopram que podría conducir a la hemorragia subaracnoidea, incluyendo la hipertensión relacionada con la cocaína y un aumento aditivo del riesgo de hemorragia al ser combinada con citalopram. Por lo tanto, el médico junto con el paciente debe hacer una valoración de la condición de este último antes de decidir prescribir este medicamento. El médico debe tener una historia médica adecuada que considere el uso reciente de otros medicamentos, incluyendo aquellos adquiridos sin prescripción médica, medicamentos fitoterapéuticos, drogas ilegales y medicamentos adquiridos online. Existe incremento del riesgo de presentar síndrome serotoninérgico con el uso concomitante con drogas ilegales como cocaína. Se recomienda a los médicos que cuando se prescriban inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y se consideren las interacciones entre medicamentos, indaguen respecto al uso de cocaína y se considere la necesidad de evitar el uso simultáneo de múltiples medicamentos serotoninérgicos. Se debe indicar a los pacientes que deben informar al profesional de la salud si se presentan al menos tres de los siguientes síntomas: agitación, cambios del estado mental (confusión, hipomanía), temblor, diarrea y fiebre. Así mismo, se debe vigilar si el paciente presenta al menos tres de los siguientes síntomas: agitación, cambios del estado mental (confusión, hipomanía), mioclonía, temblor, hiperreflexia, ataxia, diarrea y fiebre. Hierba de san juan: el uso concomitante de ssris y remedios herbolarios que contienen la hierba de san juan (*hypericum perforatum*) puede resultar en una incidencia mayor de reacciones adversas.

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 en interacciones
- Inserto Versión CO_ESCITALOPRAM OXALATE_COMP-REC_10MG_20MG_PIL
Fecha de revisión: 11 de octubre del 2021
- Información para prescribir versión CO_ESCITALOPRAM OXALATE_COMP-REC_10MG_20MG_PI
Fecha de revisión: 11 de octubre del 2021

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Nueva dosificación

Posología y forma de administración

Adultos

Depresión mayor

La dosis recomendada es de 10 mg (un comprimido de 10 mg). Dependiendo de la respuesta individual del paciente, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg diarios. Usualmente se necesitan de 2-4 semanas para obtener una respuesta antidepressiva. Después de que los síntomas se resuelven, se requiere tratamiento durante al menos 6 meses para consolidar la respuesta.

Trastorno de pánico con o sin agorafobia

Una dosis inicial de 5 mg se recomienda para la primera semana antes de aumentar la dosis a 10 mg

al día. La dosis puede aumentarse más, hasta un máximo de 20 mg al día, dependiendo de la respuesta individual del paciente.

La máxima eficacia se alcanza después de aproximadamente 3 meses. El tratamiento dura varios meses.

Trastorno de ansiedad social (fobia social)

La dosis usual es de 10 mg una vez al día. Usualmente se necesitan de 2-4 semanas para obtener alivio de los síntomas. Posteriormente, dependiendo de la respuesta de cada paciente, la dosis puede disminuirse a 5 mg o aumentarse a un máximo de 20 mg diarios.

El trastorno de ansiedad social es una enfermedad de evolución crónica, y se recomienda tratamiento durante 12 semanas para consolidar la respuesta. El tratamiento a largo plazo de los pacientes con respuesta ha sido estudiado por 6 meses, y debe considerarse de manera individual para prevenir recidiva; los beneficios del tratamiento deben re-evaluarse a intervalos regulares.

El trastorno de ansiedad social es una terminología de diagnóstico bien definida que no debe ser confundida con timidez excesiva. La farmacoterapia solo está indicada si el trastorno interfiere significativamente con las actividades profesionales y sociales.

No se ha evaluado la importancia de este tratamiento en comparación con la terapia cognitivoconductual.

La farmacoterapia es parte de una estrategia terapéutica integral.

Trastorno de ansiedad generalizada

La dosis inicial es de 10 mg una vez al día. Dependiendo de la respuesta individual del paciente, la dosis puede aumentarse a un máximo de 20 mg diarios.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



El tratamiento a largo plazo de los pacientes con respuesta ha sido estudiado durante al menos 6 meses en pacientes que reciben 20 mg diariamente. Los beneficios del tratamiento y la dosis deben re-evaluarse a intervalos regulares.

Trastorno obsesivo-compulsivo

La dosis inicial es de 10 mg una vez al día. Dependiendo de la respuesta individual del paciente, la dosis puede aumentarse a un máximo de 20 mg diarios.

Como el trastorno obsesivo-compulsivo es una enfermedad crónica, los pacientes deberán ser tratados por un periodo suficiente para asegurar que están libres de síntomas.

Los beneficios del tratamiento y la dosis deben re-evaluarse a intervalos regulares.

Niños

Escitalopram no debe utilizarse en niños y adolescentes menores de 18 años.

Ancianos

La dosis inicial es de 5 mg una vez al día. Dependiendo de la respuesta individual de cada paciente, la dosis puede aumentarse hasta 10 mg al día.

Se deben considerar tanto el inicio del tratamiento con la mitad de la dosis recomendada como una dosis máxima inferior (ver apartado 5.2.)

La eficacia de escitalopram en el trastorno de ansiedad social no ha sido estudiada en pacientes ancianos.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Se recomienda precaución en pacientes con función renal severamente reducida (CLCR menor a 30 mL/min).

Insuficiencia hepática

Se recomienda una dosis inicial de 5 mg diarios para las dos primeras semanas de tratamiento en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderado. Dependiendo de la respuesta individual del paciente, la dosis puede incrementarse a 10 mg diarios. Se recomienda precaución y extremo cuidado en el ajuste de dosis en pacientes con función hepática severamente reducida.

La dosis máxima recomendada es de 20 mg/día.

Metabolizadores lentos

Para pacientes que se sabe son metabolizadores lentos con respecto a CYP2C19, se recomienda una dosis inicial de 5 mg durante las primeras dos semanas de tratamiento. Dependiendo de la respuesta individual del paciente, la dosis puede incrementarse a 10 mg diarios.

La dosis máxima recomendada es de 20 mg/día.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Suspensión del Tratamiento

Debe evitarse la suspensión abrupta. Al suspender el tratamiento con escitalopram, la dosis debe reducirse gradualmente en un periodo de al menos una a dos semanas para reducir el riesgo de síntomas de abstinencia. Si ocurren síntomas intolerables después de disminuir la dosis o de suspender el tratamiento, entonces debe considerarse reiniciar la dosis prescrita previamente.

Posteriormente, el médico puede continuar disminuyendo la dosis, pero de manera más gradual.

No se ha demostrado la seguridad de las dosis diarias por arriba de 20 mg.

Forma de administración

Escitalopram se administra como una sola dosis oral y puede tomarse con o sin alimento. El comprimido recubierto de Escitalopram no debe fraccionarse con fines de dosificación. Por tanto, aquellos pacientes para los cuales se prescriba una dosis de 5 mg, deben hacer uso de otro medicamento.

Nuevas contraindicaciones

Escitalopram está contraindicado en:

- Hipersensibilidad a escitalopram o a cualquiera de los excipientes.
- Tratamiento concomitante con inhibidores no selectivos irreversibles de la monoamino oxidasa (inhibidores de la MAO) está contraindicado debido al riesgo de síndrome serotoninérgico con agitación, temblor, hipertermia, etc (ver sección 4.5.)
- Tratamiento concomitante con inhibidores reversibles de la MAO-A (p.ej., moclobemida), o con el inhibidor no selectivo reversible de la MAO linezolida, debido al riesgo de aparición de síndrome serotoninérgico (ver sección 4.5.)
- Escitalopram no debe utilizarse en pacientes con prolongación conocida del intervalo QT o síndrome congénito de QT prolongado.
- Tratamiento concomitante con productos medicinales que se sabe que prolongan el intervalo QT.
- Uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad: Escitalopram no debe utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años de edad.
- Embarazo y Lactancia
Embarazo: Escitalopram no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario, y solo después de haber considerado cuidadosamente el riesgo/beneficio.
Lactancia: Se espera que escitalopram se excrete en la leche humana. En consecuencia, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Las siguientes advertencias y precauciones especiales aplican a la clase terapéutica de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs).

Ansiedad paradójica

Algunos pacientes con trastorno de pánico pueden experimentar síntomas incrementados de ansiedad al inicio del tratamiento con antidepresivos. Esta reacción paradójica usualmente se desvanece en un plazo de dos semanas durante el tratamiento continuo. Se recomienda una dosis de inicio baja para reducir la probabilidad de un efecto ansiogénico.

Convulsiones/epilepsia

Escitalopram deberá ser suspendido si cualquier paciente desarrolla convulsiones por primera vez, o si existe un incremento en la frecuencia de las crisis (en pacientes con un diagnóstico previo de epilepsia). Se deberán evitar los SSRIs en pacientes con epilepsia inestable, y los pacientes con epilepsia controlada deberán ser monitoreados muy de cerca.

Manía

Los SSRIs se deberán usar con cuidado en pacientes con un historial de manía/hipomanía. Los SSRIs se deberán discontinuar en cualquier paciente que entre en una fase maníaca.

Diabetes

En pacientes con diabetes, el tratamiento con un SSRI puede alterar el control glucémico (hipoglucemia o hiperglucemia). Puede ser necesario ajustar la dosis de insulina y/o de los hipoglucemiantes orales.

Suicidio/ideación suicida o empeoramiento clínico

La depresión se asocia con mayor riesgo de ideación suicida, autoagresión y suicidio (eventos relacionados con suicidio). Este riesgo persiste hasta que se presenta una remisión significativa. Debido a que puede no presentarse mejoría durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser monitoreados estrechamente hasta que dicha mejoría ocurra. La experiencia clínica general indica que el riesgo de suicidio puede aumentar en las fases tempranas de la recuperación.

Otras enfermedades psiquiátricas para las que se prescribe escitalopram, también pueden asociarse con mayor riesgo de eventos relacionados con suicidio. Además, estas condiciones pueden ser comórbidas con trastorno depresivo mayor. Por lo tanto, al tratar pacientes con otros trastornos psiquiátricos, deben observarse las mismas precauciones observadas al tratar pacientes con trastorno depresivo mayor.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Se sabe que los pacientes con historia de eventos relacionados con suicidio, o aquellos que exhiban algún grado significativo de ideación suicida antes de iniciar el tratamiento, tienen mayor riesgo de ideación suicida o de intentos suicidas, y por lo tanto deben recibir monitoreo cuidadoso durante el tratamiento.

Un meta-análisis de estudios clínicos comparativos con placebo de fármacos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos, mostró un mayor riesgo de comportamiento suicida con fármacos antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años de edad. El tratamiento con el fármaco debe estar acompañado de la supervisión estrecha de los pacientes y en particular de aquellos con alto riesgo, especialmente en las fases iniciales del tratamiento y después de realizar cambios de dosis.

Debe alertarse a los pacientes (y a sus cuidadores) acerca de la necesidad de monitorear cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o ideación suicida, y cambios inusuales del comportamiento, y si alguno de estos síntomas se presenta, debe buscarse atención médica inmediatamente.

Acatisia/inquietud psicomotora

El uso de SSRI/SNRI se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente molesta o estresante, y la necesidad de moverse continuamente, acompañada de incapacidad para sentarse o quedarse quieto. Esto es más probable que ocurra en las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollan estos síntomas, aumentar la dosis puede ser perjudicial.

Hiponatremia

En rara ocasión, se ha reportado hiponatremia, probablemente por secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH) con el uso de SSRI, y generalmente se resuelve al suspender el tratamiento. Debe tenerse precaución en pacientes en riesgo, como ancianos, pacientes cirróticos, o pacientes tratados concomitantemente con medicamentos que se sabe que causan hiponatremia.

Hemorragia

Se han presentado reportes de anomalías de sangrado cutáneo, tales como equimosis y púrpura, con SSRI. Los ISRS/IRSN pueden aumentar el riesgo de hemorragia posparto. Se recomienda precaución en pacientes que estén tomando SSRI, particularmente con el uso concomitante de anticoagulantes orales, con productos medicinales que se sabe que afectan la función plaquetaria (p.ej., antipsicóticos atípicos y fenotiazinas, la mayoría de los antidepresivos tricíclicos, ácido acetilsalicílico, y productos medicinales anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs), ticlopidina y dipiridamol), así como en pacientes con tendencia conocida al sangrado.

ECT (tratamiento de electrochoque)

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Existe poca experiencia clínica con la administración concurrente de SSRI y ECT, por lo que se recomienda precaución.

Síndrome serotoninérgico

Se recomienda precaución si escitalopram se utiliza de manera concomitante con productos medicinales con efectos serotoninérgicos tales como Sumatriptan u otros triptanos, tramadol y triptófano.

En casos raros, se ha reportado síndrome serotoninérgico en pacientes que utilizan SSRI de manera concomitante con productos medicinales serotoninérgicos. Una combinación de síntomas, tales como agitación, temblor, mioclono e hipertermia, pueden indicar el desarrollo de esta enfermedad.

Si esto ocurre, el tratamiento con el SSRI y con el producto medicinal serotoninérgico debe suspenderse de inmediato, y debe iniciarse tratamiento sintomático.

Hierba de San Juan

El uso concomitante de SSRIs y remedios herbolarios que contienen la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) puede resultar en una incidencia mayor de reacciones adversas.

Síntomas de abstinencia observados al suspender el tratamiento

Los síntomas de abstinencia al suspender el tratamiento son comunes, particularmente si la suspensión es abrupta.

El riesgo de síntomas de abstinencia depende de varios factores, incluyendo la duración y dosis del tratamiento, y la tasa de reducción de la dosis. Los mareos, trastornos sensoriales (incluidas parestesia y sensaciones de choque eléctrico), trastornos del sueño (incluidos insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náusea y/o vómitos, temblores, confusión, sudoración, dolor de cabeza, diarrea, palpitaciones, inestabilidad emocional, irritabilidad y trastornos visuales son las reacciones reportadas con mayor frecuencia. Generalmente estos síntomas son de leves a moderados, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser de intensidad severa. Usualmente ocurren en los primeros días después de suspender el tratamiento, pero han existido reportes muy raros de dichos síntomas en pacientes que han omitido una dosis de manera inadvertida.

Generalmente, estos síntomas son autolimitantes y usualmente se resuelven en el lapso de 2 semanas, aunque en algunos individuos pueden prolongarse (2-3 meses o más). Por lo tanto, se aconseja que cuando se desee suspender el tratamiento, escitalopram se disminuya gradualmente en un periodo de varias semanas o meses, de acuerdo con las necesidades del paciente.

Cardiopatía coronaria

Debido a la poca experiencia clínica, se recomienda precaución en pacientes con cardiopatía coronaria.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Prolongación del intervalo QT

Escitalopram ha demostrado causar una prolongación dependiente de la dosis en el intervalo QT. Escitalopram no debe ser prescrito a dosis superiores a 20 mg por día.

Los casos de prolongación del intervalo QT y arritmia ventricular, incluido Torsade de Pointes, han sido reportados durante el periodo de post-comercialización, predominantemente en pacientes de sexo femenino, con hipopotasemia o con prolongación preexistente del intervalo QT u otras enfermedades cardíacas (ver Secciones 4.3., 4.5. y 4.8.)

Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, predisposición a hipopotasemia o hipomagnesemia debido a una enfermedad concomitante o drogas, están en mayor riesgo de desarrollar Torsade de Pointes.

Se recomienda precaución en pacientes con bradicardia significativa; o en pacientes con infarto agudo de miocardio reciente o insuficiencia cardíaca sin compensar. Los trastornos de electrolitos tales como hipopotasemia y la hipomagnesemia aumentan el riesgo de arritmias maligna; por lo tanto, la hipopotasemia o hipomagnesemia deben corregirse antes de la administración de escitalopram. Los electrolitos deben ser controlados clínicamente.

Si los pacientes con enfermedad cardíaca estable son tratados, se deberá considerar una revisión del ECG antes de iniciar el tratamiento. Si ocurren signos de arritmia cardíaca durante el tratamiento con escitalopram, el tratamiento debe retirarse y se debe hacer un ECG. Considere la posibilidad de electrocardiogramas más frecuentes (ECG) de seguimiento en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, o pacientes sobre los medicamentos concomitantes que prolongues el intervalo QT.

Se debe aconsejar a los pacientes ponerse en contacto con un profesional médico de inmediato si presentan signos y síntomas de frecuencia cardíaca o ritmo anormal mientras está tomando escitalopram.

20 mg por día es la dosis máxima recomendada para pacientes con insuficiencia hepática, que son mayores de 60 años, que son metabolizadores pobres CYP2C19, o que están tomando concomitantemente cimetidina, debido a que estos factores hacen que se eleven los niveles de escitalopram en sangre, aumentando el riesgo de prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes (ver secciones 4.2. y 4.5.)

Posible interacción con cocaína

Existe sospecha de una posible interacción entre citalopram y cocaína después de la muerte de un hombre por hemorragia subaracnoidea. Hay mecanismos plausibles para una interacción entre la cocaína y citalopram que podría conducir a la hemorragia subaracnoidea, incluyendo la hipertensión relacionada con la cocaína y un aumento aditivo del riesgo de hemorragia al ser combinada con citalopram. Por lo tanto, el médico junto con

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



el paciente debe hacer una valoración de la condición de este último antes de decidir prescribir este medicamento. El médico debe tener una historia médica adecuada que considere el uso reciente de otros medicamentos, incluyendo aquellos adquiridos sin prescripción médica, medicamentos fitoterapéuticos, drogas ilegales y medicamentos adquiridos online.

Existe incremento del riesgo de presentar síndrome serotoninérgico con el uso concomitante con drogas ilegales como cocaína. Se recomienda a los médicos que cuando se prescriban inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y se consideren las interacciones entre medicamentos, indaguen respecto al uso de cocaína y se considere la necesidad de evitar el uso simultáneo de múltiples medicamentos serotoninérgicos.

Se debe indicar a los pacientes que deben informar al profesional de la salud si se presentan al menos tres de los siguientes síntomas: agitación, cambios del estado mental (confusión, hipomanía), temblor, diarrea y fiebre. Así mismo, se debe vigilar si el paciente presenta al menos tres de los siguientes síntomas: agitación, cambios del estado mental (confusión, hipomanía), mioclonía, temblor, hiperreflexia, ataxia, diarrea y fiebre.

Nuevas reacciones adversas

Las reacciones adversas son más frecuentes durante la primera o segunda semana del tratamiento y habitualmente disminuyen en intensidad y frecuencia con el tratamiento continuado.

Las reacciones adversas conocidas de los ISRSs y también comunicadas para escitalopram se enumeran más abajo por sistemas orgánicos y frecuencia.

Las frecuencias se definen como: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$), rara ($\geq 1/10000$, $\leq 1/1000$), muy rara ($\leq 1/10000$) o desconocida (no puede estimarse a partir de datos disponibles).

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Sistema orgánico	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y linfáticos	Desconocida	Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunitario	Rara	Reacciones anafilácticas
Trastornos endocrinos	Desconocida	Secreción inadecuada de ADH
Trastornos del metabolismo y nutricionales	Frecuente	Disminución del apetito, incremento del apetito, aumento de peso
	Poco frecuente	Pérdida de peso
	Desconocida	Hiponatremia, anorexia
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Ansiedad, inquietud, sueños anormales. Disminución de la libido: hombres y mujeres. Anorgasmia: mujeres
	Poco frecuente	Bruxismo, agitación, nerviosismo, crisis de angustia, estado de confusión.
	Rara	Agresión, despersonalización, alucinaciones
	Desconocida	Manía, ideación suicida, comportamiento suicida ²
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Dolor de cabeza
	Frecuente	Insomnio, somnolencia, mareos, parestesia, temblor
	Poco frecuente	Alteraciones del gusto, trastornos del sueño, síncope
	Rara	Síndrome serotoninérgico
	Desconocida	Discinesia, trastornos del movimiento, Convulsiones, inquietud psicomotora/acatasia ⁴
Trastornos oculares	Poco frecuente	Midiasis, alteraciones visuales

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Sistema orgánico	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos auditivos y del laberinto	Poco frecuente	Tinnitus
Trastornos cardíacos	Poco frecuente	Taquicardia
	Rara	Bradicardia
	Desconocida	Prolongación del electrocardiograma QT, arritmias ventriculares incluyendo Torsade de pointes
Trastornos vasculares	Desconocida	Hipotensión ortostática
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Frecuente	Sinusitis, bostezos
	Poco frecuente	Epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Náuseas
	Frecuente	Diarrea, estreñimiento, vómitos, sequedad de boca
	Poco frecuente	Hemorragias gastrointestinales (incluida hemorragia rectal)
Trastornos hepatobiliares	Desconocida	Hepatitis, control de la función hepática anormal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Incremento de la sudoración
	Poco frecuente	Urticaria, alopecia, rash, prurito
	Desconocida	Equimosis, angioedemas
Trastornos músculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseo	Frecuente	Mialgia, artralgia
Trastornos renales y urinarios	Desconocida	Retención urinaria
Trastornos del sistema reproductor y de la mama	Frecuente	Hombres: trastornos de la eyaculación, impotencia
	Poco frecuente	Mujeres: metrorragia, menorragia

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



	Desconocida	Mujeres: hemorragia posparto Galactorrea Hombres: priapismo
Trastornos generales y en el lugar de administración	Frecuente	Fatiga, pirexia
	Poco frecuente	Edema
Investigaciones	Frecuente	Aumento de peso
	Poco frecuente	Disminución de peso
	Desconocida	Pruebas de función hepática alteradas

1. Estos acontecimientos se han notificado para la clase terapéutica de los ISRSs.
2. Se han notificado casos de ideas suicidas y conductas suicidas durante el tratamiento con escitalopram o poco después de la discontinuación del tratamiento (ver sección 4.4.).
3. Este acontecimiento se ha notificado para la categoría terapéutica de los ISRS/IRSN (ver secciones 4.4, 4.6).

Las siguientes reacciones adversas se han comunicado para la clase terapéutica de los ISRSs: inquietud psicomotora/acatisia (ver apartado 4.4) y anorexia.

Prolongación del intervalo QT

Durante el periodo post-comercialización, se han notificado casos de prolongación del intervalo QT así como de arritmias ventriculares incluyendo torsade de pointes, predominantemente en mujeres, pacientes que presentaban hipopotasemia o en los que existía previamente un intervalo QT alargado o algún tipo de patología cardíaca (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 4.9).

Fracturas óseas

En pacientes de 50 años o mayores, hay un aumento del riesgo de fracturas óseas en pacientes tratados con ISRS y ATC. El mecanismo por el que se produce este riesgo es desconocido.

Síntomas de retirada durante la suspensión del tratamiento

La suspensión del tratamiento con ISRS/IRSN (particularmente si se realiza de forma brusca), frecuentemente, conlleva síntomas de retirada. Las reacciones más comúnmente notificadas son mareo, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesias y sensaciones de shock eléctrico), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblor, confusión, sudoración, cefalea, diarrea, palpitaciones, inestabilidad emocional, irritabilidad y alteraciones visuales.

En general, estos efectos son de leves a moderados y autolimitados, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves y/o prolongados.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Por tanto, se recomienda que se debería reducir la dosis gradualmente al suspender el tratamiento con escitalopram (ver apartados 4.2. y 4.4).

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

Combinaciones contraindicadas

IMAOs no selectivos irreversibles

Se han notificado casos de reacciones graves en pacientes que recibían un ISRS en combinación con un inhibidor no selectivo, irreversible de la monoaminoxidasa (IMAO), y también en pacientes que han dejado de tomar un ISRS y han iniciado tratamiento con estos IMAO (ver apartado 4.3.). En algunos casos, el paciente desarrolló un síndrome serotoninérgico (ver apartado 4.8.) con agitación, temblor, hipertermia, etc.

Escitalopram está contraindicado en combinación con IMAOs no selectivos, irreversibles. El tratamiento con escitalopram se puede iniciar 14 días después de interrumpir el tratamiento con un IMAO irreversible. Debe respetarse un descanso mínimo de 7 días entre la retirada del tratamiento con escitalopram y el inicio de un tratamiento con un IMAO no selectivo, irreversible.

Inhibidor selectivo reversible de la MAO-A (moclobemida)

Debido al riesgo de síndrome serotoninérgico, la combinación de escitalopram con un inhibidor de la MAO-A, como moclobemida está contraindicada (ver apartado 4.3.). Si la combinación fuera necesaria, debería iniciarse con la dosis mínima recomendada y la monitorización clínica debería reforzarse.

Inhibidor no selectivo reversible de la MAO (linezolida)

El antibiótico linezolida es un inhibidor no selectivo reversible de la MAO y no debería administrarse a pacientes tratados con escitalopram debido al riesgo de aparición de síndrome serotoninérgico. Si la combinación demuestra ser necesaria, debería darse a mínimas dosis y bajo estrecha monitorización clínica (ver apartado 4.3.).

Inhibidor selectivo irreversible de la MAO-B selegilina)

En combinación con selegilina (inhibidor irreversible de la MAO-B), se requiere precaución debido al riesgo de desarrollar síndrome serotoninérgico. Dosis de selegilina de hasta 10 mg al día, se han administrado conjuntamente con seguridad con citalopram racémico.

Prolongación del intervalo QT

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



No se han realizado estudios farmacocinéticos ni farmacodinámicos con escitalopram y otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT. No se puede excluir que exista un efecto aditivo de escitalopram y tales medicamentos.

Por tanto está contraindicado la administración concomitante de escitalopram junto con otros medicamento que prolonguen el intervalo QT como es el caso de antiarrítmicos clase IA y III, antipsicóticos (ej. derivados de la fenotiazina, pimozida, haloperidol), antidepresivos tricíclicos, determinados agentes antimicrobianos (esparfloxacino, moxifloxacino, eritromicina IV, pentamidina, medicamentos contra la malaria particularmente halofantrina), o ciertos antihistamínicos (astemizol, mizolastina).

Combinaciones que requieren precauciones de uso

Medicamentos serotoninérgicos

La administración conjunta con medicamentos serotoninérgicos (p.ej. tramadol, sumatriptán y otros triptanes) puede provocar un síndrome serotoninérgico.

Medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo

Los ISRS pueden disminuir el umbral convulsivo. Se recomienda precaución cuando se usan concomitantemente otros medicamentos capaces de disminuir este umbral (e.j. antidepresivos (tricíclicos, ISRS), neurolépticos (fenotiazinas, tioxantenos y butirofenonas), mefloquina, bupropión y tramadol).

Litio, triptófano

Se ha informado de casos de potenciación de efectos, cuando los ISRS se han administrado con litio o triptófano, por lo que la administración concomitante de ISRS con estos medicamentos debe realizarse con precaución.

Hierba de San Juan

La administración concomitante de ISRS con remedios herbales que contienen Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) puede aumentar la incidencia de reacciones adversas (ver apartado 4.4.).

Hemorragia

Puede producirse alteración de los efectos anticoagulantes cuando escitalopram se combina con anticoagulantes orales. En los pacientes que reciben tratamiento anticoagulante oral la coagulación se debe monitorizar estrechamente cuando se inicia o interrumpe la administración de escitalopram (ver apartado 4.4.).

Alcohol

No se esperan interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas entre escitalopram y alcohol. De todas formas, al igual que con otros medicamentos psicotrópicos, la combinación con alcohol no es aconsejable.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Interacciones farmacocinéticas

Influencia de otros medicamentos sobre la farmacocinética de escitalopram

El metabolismo de escitalopram está mediado principalmente por la CYP2C19. Las CYP3A4 y CYP2D6 pueden también contribuir en menor grado a su metabolismo. El metabolismo de su metabolito principal, el S-DCT (desmetilescitalopram), parece ser parcialmente catalizado por la CYP2D6.

La administración conjunta de escitalopram con omeprazol 30 mg una vez al día (inhibidor de la CYP2C19) produjo un incremento moderado (aproximadamente 50%) de las concentraciones plasmáticas de escitalopram.

La administración conjunta de escitalopram con cimetidina 400 mg dos veces al día (inhibidor enzimático general moderadamente potente) produjo un incremento moderado (aproximadamente 70%) de las concentraciones plasmáticas de escitalopram.

Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se utiliza concomitantemente con inhibidores de la CYP2C19 (e.j. omeprazol, esomeprazol, fluvoxamina, lansoprazol, ticlopidina) o cimetidina. Puede ser necesario reducir la dosis de escitalopram según la monitorización de efectos adversos durante el tratamiento concomitante.

La administración conjunta de escitalopram y cimetidina 400 mg administrado dos veces al día (potente inhibidor enzimático) puede producir un incremento moderado de las concentraciones plasmáticas de escitalopram (aproximadamente un 70%). Se aconseja precaución cuando se administra escitalopram en combinación con cimetidina. Podría ser necesario realizar un ajuste en las dosis, aunque la dosis máxima recomendada en pacientes que toman concomitantemente estos dos medicamentos es de 20 mg por día.

Efecto de escitalopram sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Escitalopram es un inhibidor de la enzima CYP2D6. Se recomienda precaución cuando escitalopram se administre conjuntamente con otros medicamentos que son metabolizados principalmente por esta enzima, y que tienen un margen terapéutico estrecho, p.ej. flecainida, propafenona y metoprolol (cuando se utiliza en insuficiencia cardíaca), o algunos medicamentos que actúan sobre el SNC que son metabolizados principalmente por la CYP2D6, ej. antidepresivos, tales como desipramina, clomipramina y nortriptilina o antipsicóticos como risperidona, tioridacina y haloperidol. Puede ser necesario un ajuste de la dosificación.

La administración conjunta con desipramina o metoprolol duplicó en ambos casos las concentraciones plasmáticas de estos dos sustratos de la CYP2D6.

Estudios in vitro han demostrado que escitalopram puede inhibir discretamente la CYP2C19. Se recomienda precaución en la utilización concomitante de medicamentos que son metabolizados por la CYP2C19.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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

3.1.9.33 ANGELIQ®

Expediente : 19946953
Radicado : 20211215975
Fecha : 14/10/2021
Interesado : BAYER S.A

Composición:

Cada tableta recubierta contiene drospirenona micro15 2,0mg, estradiol hemihidrato micro 20 equivalente a 1,0 mg de estradiol 1,033 mg.

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Terapia de reemplazo hormonal (trh) combinada continua.

Contraindicaciones

Conocimiento o sospecha de cáncer de mama. Diagnóstico confirmado o sospecha de tumores malignos estrógeno-dependientes. Hiperplasia endometrial no tratada. Antecedentes de desórdenes tromboembólicos. Enfermedad tromboembólica reciente o activa. Porfiria. Insuficiencia renal severa o aguda. Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del preparado.

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
- Inserto Versión 12 allegada mediante radicado No. 20211215975
- Información para prescribir versión 12 allegada mediante radicado No. 20211215975

Nueva dosificación

Posología y forma de administración

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Forma de administración
Vía oral
- Pauta posológica
 - ¿Cómo comenzar Angeliq?
Aquellas mujeres que no tomen estrógenos o aquellas mujeres que cambien desde un producto combinado continuo pueden comenzar el tratamiento en cualquier momento.

Las mujeres que cambien desde una TRH cíclica o secuencial continua deben finalizar el ciclo actual de tratamiento antes de iniciar el tratamiento con Angeliq.

- Posología
Se toma un comprimido una vez al día.
- Administración

Cada envase cubre 28 días de tratamiento. El tratamiento es continuo, lo que significa que al terminar un envase se debe continuar con el siguiente sin interrupción.

Los comprimidos deben tragarse enteros, con un poco de líquido, con independencia de los alimentos.

Es preferible tomar los comprimidos a la misma hora todos los días.

- Comprimidos olvidados

Si se olvida la toma de un comprimido, éste debe tomarse lo antes posible. Si pasan más de 24 horas, no es necesario tomar un comprimido adicional. Si se olvidan varios comprimidos, puede producirse un sangrado vaginal por privación.
- Información adicional sobre poblaciones especiales
 - Pacientes pediátricas

Angeliq no está indicado para su uso en niñas y adolescentes.
 - Pacientes geriátricas

No hay datos que sugieran la necesidad de ajustar la dosis en las pacientes de edad avanzada

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Pacientes con insuficiencia hepática

En mujeres con insuficiencia hepática leve o moderada, la DRSP es bien tolerada (ver la sección “Propiedades farmacocinéticas”). Angeliq está contraindicado en mujeres con presencia o antecedentes de tumores hepáticos o de enfermedad hepática severa (ver la sección “Contraindicaciones”). En mujeres con trastornos de la función hepática es necesaria una estrecha supervisión médica y en caso de un deterioro de los marcadores de la función hepática debe suspenderse la TRH (ver la sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

- Pacientes con insuficiencia renal

En las mujeres con insuficiencia renal leve o moderada se observó un ligero aumento de la exposición a DRSP, pero no se espera que sea clínicamente relevante (ver la sección “Propiedades farmacocinéticas”). Angeliq está contraindicado en mujeres con enfermedad renal severa (ver la sección “Contraindicaciones”).

Nuevas contraindicaciones

La terapia de reemplazo hormonal (TRH) no se debe iniciar en presencia de cualquiera de las condiciones expuestas a continuación. Si cualquiera de estas condiciones apareciera durante el uso de TRH, se debe suspender inmediatamente el producto.

- Hemorragia genital anormal sin diagnosticar
- Sospecha o certeza de cáncer de mama
- Sospecha o certeza de trastornos premalignos o de neoplasias malignas, si son influidos por los esteroides sexuales
- Presencia o antecedente de tumores hepáticos (benignos o malignos)
- Enfermedad hepática severa
- Presencia o antecedente de enfermedad renal severa en tanto que los valores de la función renal no se hayan normalizado
- Tromboembolismo arterial agudo (p. ej., infarto de miocardio, accidente cerebrovascular)
- Trombosis venosa profunda activa, trastornos tromboembólicos o historia documentada de estas condiciones
- Alto riesgo de trombosis arterial o venosa
- Hipertrigliceridemia severa
- Embarazo o lactancia (ver la sección “Embarazo y lactancia”)
- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes

Nuevas precauciones o advertencias

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Antes de iniciar el tratamiento se deben tener en cuenta todas las condiciones y factores de riesgo que se mencionan a continuación, cuando se determine la relación individual de beneficio/riesgo del tratamiento para la paciente.

Durante el empleo de TRH, el tratamiento deberá interrumpirse inmediatamente en caso de que se detecte una contraindicación, así como en las siguientes situaciones:

- Cefaleas migrañosas o frecuentes e inusualmente intensas que se presentan por primera vez, o si existen otros síntomas posiblemente premonitorios de oclusión cerebrovascular.
- La recurrencia de ictericia colestásica o prurito colestásico que se presentaron por primera vez durante un embarazo o durante el uso previo de esteroides sexuales.
- Síntomas o sospecha de un evento trombótico.

En caso de que se presenten por primera vez o se deterioren las siguientes condiciones o factores de riesgo, se debe realizar nuevamente el análisis individual de la relación beneficio/riesgo, teniendo en cuenta la posible necesidad de suspender la terapia.

La posibilidad de un aumento del riesgo sinérgico de trombosis debe considerarse en las mujeres que tienen una combinación de factores de riesgo o presentan una mayor gravedad de un factor de riesgo individual. Este aumento del riesgo puede ser mayor que un simple riesgo acumulado de los factores. La TRH no debe prescribirse en caso de una evaluación negativa de la relación riesgo/beneficio.

Tromboembolismo venoso

Tanto los estudios aleatorizados controlados como los epidemiológicos han sugerido un riesgo relativo (RR) incrementado de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), esto es, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. Por lo tanto, se debería sopesar cuidadosamente el beneficio/riesgo junto con la paciente cuando se prescribe TRH a mujeres con un factor de riesgo de TEV.

Generalmente, los factores de riesgo de TEV reconocidos incluyen historia personal, historia familiar (la ocurrencia de TEV en un pariente directo a una edad relativamente temprana puede indicar predisposición genética) y obesidad severa. El riesgo de TEV también aumenta con la edad. No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas en el TEV.

El riesgo de TEV puede aumentar temporalmente con la inmovilización prolongada, cirugía electiva mayor o postraumática o traumatismo mayor. Dependiendo de la naturaleza del episodio y de la duración de la inmovilización, se debe considerar una interrupción temporal de la TRH.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Tromboembolismo arterial

En dos amplios ensayos clínicos con estrógenos equinos conjugados (EEC) y acetato de medroxiprogesterona (AMP) de manera continua y combinada, se observó un posible aumento del riesgo de enfermedad cardíaca coronaria (ECC) en el primer año de uso y posteriormente ausencia de beneficio. Un amplio ensayo clínico con EEC solos mostró una reducción potencial en las tasas de ECC en mujeres con edades comprendidas entre los 50 y 59 años y ausencia de beneficio global en la totalidad de la población de estudio. Como resultado secundario, en dos grandes ensayos clínicos con EEC solos o combinados con AMP se halló un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular del 30-40%. Es incierto si estos hallazgos también se extienden a otros preparados de TRH o vías de administración distintas a la oral.

- Enfermedad de la vesícula biliar

Se sabe que los estrógenos incrementan la litogenicidad de la bilis. Algunas mujeres están predispuestas a padecer enfermedades de la vesícula biliar durante el tratamiento con estrógenos.

- Demencia

Hay evidencia limitada, obtenida a partir de ensayos clínicos con preparados que contienen EEC, que indica que el tratamiento hormonal puede aumentar el riesgo de probable demencia si se inicia en mujeres con edades de 65 años o mayores. El riesgo puede disminuirse si el tratamiento se inicia en la menopausia temprana, como se ha observado en otros estudios. Se desconoce si estos hallazgos también se extienden a otros preparados de TRH.

- Cáncer de ovario

Un metaanálisis de 52 estudios epidemiológicos informó que el riesgo general de contraer cáncer de ovario se ve ligeramente aumentado en pacientes bajo tratamiento con TRH, en comparación con mujeres que nunca se han sometido a la TRH (estudios prospectivos: RR de 1.20, IC del 95 % de 1.15-1.26; todos los estudios combinados: RR de 1.14, IC del 95 % de 1.10-1.19). Las mujeres en tratamiento con TRH en curso presentaron un riesgo de cáncer de ovario aumentado (RR de 1.43, IC del 95 % de 1.31-1.56).

Estas asociaciones no se observaron en todos los estudios, que incluyen ensayos controlados, aleatorizados, como por ejemplo, la Iniciativa para la salud de la mujer (Women's Health Initiative, WHI).

Además, si bien el efecto de la duración de la exposición no se mostró de manera consistente, es posible que el riesgo sea más relevante con el uso a largo plazo (varios años).



- Cáncer endometrial

La exposición prolongada a los estrógenos sin oposición aumenta el riesgo de desarrollar hiperplasia o carcinoma endometrial. La adición de DRSP se opone al desarrollo de hiperplasia endometrial causada por los estrógenos.

- Tumores hepáticos

En casos raros se han observado tumores hepáticos benignos, e incluso más raramente malignos, después del empleo de sustancias hormonales, como las contenidas en los productos de TRH. En casos aislados, estos tumores han ocasionado hemorragia intraabdominal potencialmente mortal.

Otras afecciones

No se ha establecido una asociación general entre la TRH y el desarrollo de hipertensión arterial de relevancia clínica. Se han comunicado pequeños aumentos de la presión arterial en mujeres que toman TRH, pero son raros los incrementos con relevancia clínica. No obstante, si en casos individuales se presenta una hipertensión arterial sostenida clínicamente significativa durante el empleo de la TRH, puede considerarse suspender la TRH.

Angeliq puede potencialmente reducir la presión arterial en mujeres con presión arterial elevada. En mujeres normotensas no se esperan cambios de importancia en la presión arterial.

En pacientes con insuficiencia renal puede verse limitada la capacidad de excreción de potasio. En un estudio clínico, el consumo de DRSP no tuvo un efecto sobre la concentración de potasio sérico en pacientes con insuficiencia renal. Solo cabe suponer un riesgo teórico de hiperpotasemia en pacientes cuyo nivel de potasio sérico pretratamiento se encuentre en el límite superior del intervalo de referencia y que están utilizando adicionalmente fármacos ahorradores de potasio.

Los trastornos no severos de la función hepática, incluyendo hiperbilirrubinemias como el síndrome de Dubin-Johnson o el síndrome de Rotor, deben ser estrechamente vigilados y la función hepática debe controlarse periódicamente. En caso de deterioro de los marcadores de función hepática debe suspenderse la TRH.

Las mujeres con niveles de triglicéridos moderadamente elevados requieren una vigilancia especial. La TRH en estas mujeres puede estar asociada a un aumento adicional de los niveles de triglicéridos, lo que comporta riesgo de pancreatitis aguda.

Aunque la TRH puede tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y sobre la tolerancia a la glucosa, no es necesario, en general, alterar el régimen terapéutico en

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



diabéticas que empleen TRH. Sin embargo, las mujeres diabéticas deben ser observadas cuidadosamente mientras estén tomando TRH.

Algunas pacientes pueden presentar manifestaciones indeseables de estimulación estrogénica por la TRH, como hemorragia uterina anormal. Hemorragia uterina anormal, frecuente o persistente durante el tratamiento, es una indicación para realizar una evaluación endometrial.

Los fibroides uterinos (miomas) pueden aumentar de tamaño bajo la influencia de los estrógenos. Si esto se observara, debe interrumpirse el tratamiento.

Si durante el tratamiento se reactiva una endometriosis se recomienda suspender el tratamiento.

Se requiere estrecha supervisión médica (incluyendo la determinación periódica de los niveles de prolactina) si la paciente tiene un prolactinoma.

En ocasiones puede aparecer cloasma, especialmente en las mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras tomen TRH.

Se ha informado que las siguientes entidades ocurren o empeoran con el uso de TRH. Aunque la evidencia de una asociación con el empleo de TRH no es concluyente, las mujeres con estas entidades y tratadas con TRH deben ser vigiladas estrechamente.

Epilepsia
Enfermedad benigna de las mamas Asma
Migraña Porfiria Otosclerosis
Lupus eritematoso sistémico
Corea menor

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

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

3.1.9.34 LINDISC® 50

Expediente : 209175
Radicado : 20211216038
Fecha : 14/10/2021
Interesado : Bayer S.A

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Composición:

Cada parche de 12,5 cm² contiene Hemihidrato de estradiol (absorción nominal 50 mcg/día)
3.90000 mg

Forma farmacéutica: Sistema Transdermico

Indicaciones:

Terapia de sustitución estrogénica para pacientes con alteraciones debidas a la menopausia.

Contraindicaciones

Embarazo, lactancia, sospecha o existencia de tumor de útero, mama u ovarios, endometriosis, sospecha o certeza de trastornos premalignos o de neoplasias malignas, si son influidas por esteroides sexuales, hemorragia vaginal sin diagnosticar, trastornos graves de la función hepática, presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos), trombosis venosa profunda activa, trastornos tromboembólicos o historia documentada de tales condiciones, diabetes severa con cambios vasculares, anemia de células falciformes, alteraciones del metabolismo de las grasas, antecedentes de herpes, otosclerosis, antecedentes de ictericia o prurito severo del embarazo, hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes.

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 vía de administración
- Nuevas precauciones o advertencias
- Inserto Versión 16 allegada mediante radicado No. 20211216038
- Información para prescribir versión 16 allegada mediante radicado No. 20211216038

Nueva dosificación

Dosis y método de administración

• **Método de administración**

Sistema de administración transdérmica

• **Pauta posológica**

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Control de los síntomas del climaterio

El tratamiento debe comenzarse con la dosis más baja de los parches Lindics. Si se lo considera necesario, debe utilizarse un parche con una dosis más alta. Una vez que se estableció el tratamiento, debe utilizarse el parche con la dosis efectiva más baja necesaria para el alivio de los síntomas.

Prevención de la osteoporosis

El tratamiento para prevenir la pérdida ósea posmenopáusica debe iniciarse lo antes posible después de la menopausia. El tratamiento debe basarse en consideraciones individuales. Se recomienda el tratamiento a largo plazo.

Cómo iniciar Lindics

El tratamiento puede administrarse de modo continuo o cíclico.

Cambio desde una terapia continua secuencial o cíclica: comenzar el día posterior a completar el régimen previo.

Dosificación

Para uso continuo:

Los parches deben aplicarse una vez a la semana de modo continuo; cada parche utilizado se retira después de 7 días y se coloca un parche nuevo en un lugar diferente

Para uso cíclico:

Los parches también pueden aplicarse de modo cíclico. Cuando esta sea la opción que se prefiera, los parches deberán aplicarse semanalmente durante 3 semanas consecutivas seguidas de un intervalo de 7 días, en el que no se aplicará parche, antes del curso siguiente.

Agregado de un progestágeno

No debe utilizarse una terapia con estrógenos sin oposición a menos que la paciente haya tenido una histerectomía. En las mujeres que conservan el útero, debe agregarse un progestágeno a Lindics durante al menos 10-14 días al mes. En el caso de los parches que liberan más de 50 µg/día, no se demostró el efecto de protección para el endometrio que brinda agregar progestágenos.

Normalmente después de 2 a 3 días de finalizar el período de administración de progestágenos se produce un sangrado similar a la menstruación.

Modo de aplicación

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Después de retirar la lámina protectora, debe colocarse el lado con adhesivo de Lindics sobre una zona limpia y seca de la piel del tronco o las nalgas. Los parches Lindics no deben aplicarse en los senos ni cerca de ellos. El área elegida no debe ser grasosa ni estar dañada o irritada. Debe evitarse la cintura porque el roce de la ropa ajustada puede quitar el parche. También debe evitarse la aplicación en áreas en las que el parche pudiera despegarse al sentarse.

El parche debe aplicarse inmediatamente después de abrir la bolsa y de retirar la lámina protectora. El parche debe presionarse con firmeza en el lugar de aplicación durante unos 10 segundos, asegurándose de que se produzca un buen contacto, especialmente alrededor de los bordes. Si el parche se levanta, debe aplicarse presión para mantener la adherencia.

Los lugares de aplicación deben ir rotándose, con un intervalo de al menos una semana entre aplicaciones en un lugar en particular.

Si el parche se aplica correctamente, la paciente puede bañarse o ducharse como siempre. Sin embargo, el parche puede desprenderse de la piel en un baño con agua muy caliente o en una sauna.

Parche perdido u omisión de su colocación

- En el caso de que el parche se caiga antes de completar los 7 días, podrá volver a aplicarse. Si es necesario, deberá colocarse un parche nuevo durante el resto del intervalo de dosificación de 7 días.
 - Si la paciente se olvida de reemplazar un parche, esto deberá hacerse en cuanto lo advierta. El parche siguiente debe usarse después del intervalo normal de 7 días.
- Información adicional sobre poblaciones especiales
 - Pacientes pediátricos

El uso de Lindics no está indicado en niños y adolescentes.

- Pacientes con deterioro hepático
Lindics está contraindicado en mujeres con presencia o antecedentes de tumores hepáticos (véase la sección “Contraindicaciones”). En el caso de mujeres con deterioro hepático, consulte la sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Nueva vía de administración

- Dosis y método de administración
 - Método de administración
 - Sistema de administración transdérmica

Nuevas precauciones o advertencias

Si cualquiera de las afecciones/factores de riesgo mencionados a continuación está presente o empeora, deberá realizarse un análisis individual de riesgo/beneficio antes de comenzar o continuar la TRH.

La posibilidad de un aumento del riesgo sinérgico de trombosis debe considerarse en las mujeres que tienen una combinación de factores de riesgo o presentan una mayor severidad de un factor de riesgo individual. Este aumento del riesgo puede ser mayor que un simple riesgo acumulado de los factores. La TRH no debe prescribirse en caso de una evaluación negativa de la relación riesgo/beneficio.

Adición de un progestágeno

La terapia con estrógenos, no debe usarse a menos que la paciente haya tenido una histerectomía. En mujeres con útero intacto, se debe agregar un progestágeno al tratamiento con Lindisc durante al menos 10 a 14 días cada mes. Para los parches que liberan más de 50 µg / día, no se ha demostrado el efecto protector endometrial de los progestágenos añadidos.

Un sangrado similar a la menstruación ocurre normalmente 2 a 3 días después del final del período de administración de progestágeno.

Tromboembolia venosa

Tanto estudios aleatorizados controlados como estudios epidemiológicos han sugerido un aumento del riesgo relativo (RR) de desarrollar tromboembolia venosa (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar.

Por lo tanto debe sopesarse cuidadosamente la relación riesgo/beneficio junto con la paciente al momento de recetar una terapia de reemplazo hormonal (TRH) a mujeres con un factor de riesgo de TEV.

Los factores de riesgo reconocidos generalmente para TEV incluyen antecedentes personales, antecedentes familiares (aparición de TEV en un familiar directo a una edad relativamente joven puede indicar una disposición genética) y obesidad severa. El riesgo de TEV también aumenta con la edad. No hay consenso acerca del posible papel de las venas varicosas en la TEV.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



El riesgo de TEV puede aumentar temporalmente con una inmovilización prolongada, cirugía mayor electiva o postraumática o traumatismo mayor. Según la naturaleza del evento y la duración de la inmovilización, debe considerarse interrumpir temporalmente la TRH.

Debe detenerse el tratamiento de inmediato si hay síntomas o sospecha de un evento trombótico.

Tromboembolia arterial

Dos estudios clínicos grandes con estrógenos equinos conjugados (EEC) y acetato de medroxiprogesterona (medroxyprogesterone acetate, MPA) combinados continuos mostraron un posible aumento del riesgo de cardiopatía isquémica (coronary heart disease, CHD) durante el primer año de uso y ningún beneficio de ahí en adelante. Un estudio clínico grande con EEC solos mostró una reducción potencial de las tasas de CHD en mujeres de 50-59 años y ningún beneficio general en la población total del estudio. Como criterio de valoración secundario, en dos estudios clínicos grandes con EEC solos o combinados con MPA se halló un aumento de 30% a 40% del riesgo de accidente cerebrovascular. Es incierto si estos hallazgos también se extienden a otros productos de TRH o a vías de administración no orales.

Cáncer de endometrio

La exposición prolongada a estrógenos sin oposición aumenta el riesgo de desarrollar hiperplasia o carcinoma de endometrio.

Cáncer de mama

Los estudios clínicos y observacionales han informado un aumento del riesgo de diagnóstico de cáncer de mama en mujeres que reciben TRH durante varios años.

Los cálculos de los riesgos relativos generales de diagnóstico de cáncer de mama dados en más de 50 estudios epidemiológicos oscilaron en la mayoría de los estudios entre 1 y 2.

El riesgo relativo aumenta con la duración del tratamiento y puede ser más bajo o posiblemente neutral con productos que sólo contienen estrógeno.

Dos estudios aleatorizados grandes con EEC solos o combinados en forma continua con MPA mostraron estimaciones de riesgo de 0.77 (Intervalo de confianza (IC) del 95%: 0.59-1.01) o 1.24 (CI del 95%: 1.01-1.54) después de aprox. 6 años de usar TRH. Se desconoce si el aumento del riesgo también se extiende a otros productos de TRH.

El exceso del riesgo decrece a los pocos años de detener la TRH.



La TRH aumenta la densidad de las imágenes mamográficas, lo cual puede afectar adversamente la detección radiológica de cáncer de mama en algunos casos.

Cáncer de ovario

Un metaanálisis de 52 estudios epidemiológicos informó que el riesgo general de recibir un diagnóstico de cáncer de ovario aumenta un poco para las pacientes que reciben TRH en comparación con mujeres que nunca recibieron TRH (estudios prospectivos: RR 1.20, IC del 95 % de 1.15-1.26; todos los estudios combinados: RR 1.14, IC del 95 % de 1.10-1.19). En las mujeres que reciben TRH actualmente, el riesgo del cáncer de ovario aumentó más (RR 1.43, IC del 95 % de 1.31-1.56).

Estas asociaciones no se mostraron en todos los estudios, que incluyeron ensayos controlados aleatorizados, por ejemplo, la Iniciativa para la salud de la mujer (Women's Health Initiative, WHI).

Además, no se mostró de forma consistente un efecto de la duración de la exposición, pero el riesgo puede ser más relevante en el uso a largo plazo (varios años).

Tumor de hígado

Con poca frecuencia, se han observado tumores de hígado benignos después del uso de sustancias hormonales como la que contienen los parches Lindics, y con todavía menos frecuencia, se observaron casos malignos. En casos aislados, esos tumores produjeron hemorragia intraabdominal con riesgo de vida.

Enfermedad vesicular

Se sabe que los estrógenos aumentan la litogenicidad de la bilis. Algunas mujeres tienen predisposición a la enfermedad vesicular durante la terapia con estrógenos

Demencia

Hay evidencias limitadas provenientes de estudios clínicos con preparaciones que contienen EEC de que el tratamiento hormonal puede aumentar el riesgo de probable demencia si se inicia en mujeres de 65 años o más. El riesgo puede disminuir si el tratamiento se inicia en la menopausia temprana, tal como se observó en otros estudios. Se desconoce si estos hallazgos también se extienden a otros productos de TRH.

Otras afecciones

Se debe interrumpir de inmediato el tratamiento si se producen dolor de cabeza migrañoso o dolores de cabeza frecuentes e inusualmente intensos por primera vez, o si hay otros síntomas que posiblemente sean premonitores de oclusión cerebrovascular.

Si hay irritaciones de la piel persistentes, repetidas (p. ej., prurito o eritema persistente en el lugar de aplicación) a pesar de que los lugares de aplicación se cambian según las indicaciones, se debe considerar la interrupción del tratamiento transdérmico.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



No se ha establecido una asociación general entre el uso de TRH y el desarrollo de hipertensión clínica. Se han informado pequeños aumentos de la presión arterial en mujeres que reciben TRH; los aumentos clínicamente relevantes son poco frecuentes. Sin embargo, si en casos particulares se desarrolla hipertensión clínicamente significativa sostenida durante el uso de TRH, entonces se puede considerar interrumpir la TRH.

Es posible que los esteroides sexuales se metabolicen escasamente en pacientes con insuficiencia hepática. Si bien la TRH administrada por vía transdérmica evita el metabolismo hepático de primer paso, la TRH de todos modos debe administrarse con precaución a esas pacientes.

La recurrencia de ictericia colestásica o prurito colestásico que se produjo por primera vez durante el embarazo o el uso previo de esteroides sexuales requiere la interrupción inmediata de la TRH.

Ciertos pacientes pueden desarrollar manifestaciones indeseables de estimulación estrogénica con la TRH, como sangrado uterino anormal. El sangrado uterino anormal frecuente o persistente durante el tratamiento es una indicación para realizar una evaluación endométrica.

Los miomas uterinos pueden aumentar su tamaño bajo la influencia de los estrógenos. Si se observa esto, el tratamiento debe interrumpirse.

En caso de que la endometriosis se reactive con el tratamiento, se recomienda la interrupción de la terapia.

Es necesaria una supervisión médica minuciosa (incluida la medición periódica de los niveles de prolactina) si la paciente sufre prolactinoma.

En ocasiones puede producirse cloasma, en especial en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres que tienen tendencia a desarrollar cloasma deben evitar exponerse al sol o a radiación ultravioleta mientras reciban TRH.

Se ha informado la aparición o el deterioro de las siguientes afecciones con el uso de TRH. Si bien la evidencia de una asociación con el uso de TRH no es concluyente, las mujeres que tienen estas afecciones y reciben tratamiento con TRH deben ser monitoreadas atentamente.

epilepsia
enfermedad mamaria benigna
asma
migraña
porfiria

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



otosclerosis
lupus eritematoso sistémico
corea menor

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

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

3.1.9.35 MIRENA

Expediente : 19900498
Radicado : 20211065635 / 20211194449
Fecha : 23/09/2021
Interesado : BAYER S.A.

Composición:

Cada sistema intrauterino contiene 52 mg de Levonorgestrel Micronizado

Forma farmacéutica:

Implantes y sistemas intrauterinos e intraoculares (Dispositivo intrauterino)

Indicaciones

Anticoncepcion menorragia idiopatica y en la profilaxis de la hiperplasia del endometrio.

Contraindicaciones

Nuevas contraindicaciones:

Embarazo conocido o sospechado;
Enfermedad inflamatoria pélvica actual o recurrente;
Infección del aparato genital inferior;
Endometritis posparto;
Aborto infectado en los últimos tres meses;
Cervicitis;
Displasia cervical;
Malignidad uterina o cervical;
Tumores dependientes de progestágenos;
Hemorragia uterina anormal no diagnosticada;

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Anomalía uterina congénita o adquirida incluyendo fibroides si éstos deforman la cavidad uterina;
Condiciones asociadas con susceptibilidad aumentada a las infecciones;
Enfermedad hepática aguda o tumor hepático;
Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes

Precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo en caso de que cualquiera de las siguientes condiciones exista o se presente por primera vez, mirena puede usarse con precaución después de consultar al especialista o debe considerarse la extracción del sistema:

- " migraña, migraña focal con pérdida asimétrica de la visión u otros síntomas
- " indicadores de isquemia cerebral transitoria
- " cefalea excepcionalmente intensa
- " ictericia
- " aumento marcado en la presión arterial
- " enfermedad arterial grave como evento cerebrovascular o infarto de miocardio
- " tromboembolismo venoso agudo

Mirena puede usarse con precaución en mujeres con cardiopatía congénita o valvulopatía con riesgo de endocarditis infecciosa. Dosis bajas de levonorgestrel pueden afectar la tolerancia a la glucosa y en las usuarias diabéticas de mirena se debe vigilar la concentración de glucosa en sangre.

Las hemorragias irregulares pueden enmascarar algunos síntomas y signos de cáncer o pólipos endometriales y en estos casos se deben considerar medidas diagnósticas.

Mirena no es el método de primera elección para mujeres posmenopáusicas con atrofia uterina avanzada. Debido a la exposición limitada en ensayos con mirena en la indicación para la protección contra la hiperplasia endometrial durante el tratamiento de sustitución de estrógenos, los datos disponibles no son suficientes para confirmar o refutar un riesgo de cáncer de mama cuando mirena se utiliza en esta indicación.

" no tomar concomitantemente medicamentos o hierbas medicinales que sean inductores enzimáticos del citocromo p450 3a4 (cyp3a4), debido a que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.

" los medicamentos inductores enzimáticos del citocromo p450 3a4 (cyp3a4), que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.

" los niveles elevados de enzimas cyp3a4 pueden persistir hasta por 4 semanas después de la interrupción del medicamento inductor enzimático.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



" la exposición durante el embarazo para algunos de los medicamentos inductores enzimáticos se ha asociado con un mayor riesgo de defectos de nacimiento.

Exploración/consulta médica

Antes de la inserción, se debe informar a la mujer sobre la eficacia, los riesgos y los efectos secundarios de mirena. Debe realizarse una exploración física incluyendo examen pélvico y de las mamas. Debe realizarse un frotis cervical si se necesita, de acuerdo con la evaluación del profesional de la salud.

Tienen que excluirse el embarazo y las enfermedades transmitidas sexualmente y tratarse satisfactoriamente las infecciones genitales. Acerca del momento de la colocación para excluir el embarazo, ver la sección 'posología y método de administración'.

Se debe de determinar la posición del útero y el tamaño de la cavidad uterina. Es especialmente importante que mirena sea colocado en posición fúndica en el útero, para así poder asegurar una exposición uniforme del endometrio al progestágeno, prevenir una expulsión y maximizar la eficacia. Por tanto, se deben observar estrictamente las instrucciones de inserción. La técnica de inserción es diferente a la de otros dispositivos intrauterinos, por tanto, se ha de dar un énfasis especial a la formación en la técnica correcta de inserción.

La inserción y extracción pueden ir acompañadas de cierto dolor y hemorragia. El procedimiento puede precipitar un desmayo como una reacción vasovagal, o una convulsión en una paciente epiléptica.

Las mujeres deben ser reexaminadas 4 a 12 semanas después de la inserción y posteriormente una vez al año o más frecuentemente si está clínicamente indicado.

Mirena no es adecuado para su uso como anticonceptivo poscoital. La hemorragia irregular/manchado es frecuente durante los primeros meses de tratamiento, por tanto, se recomienda excluir patología endometrial antes de la inserción de mirena. Si la mujer continúa usando el mirena, insertado previamente como método anticonceptivo, debe excluirse una patología endometrial en caso de que ocurran trastornos menstruales después de comenzar el tratamiento sustitutivo con estrógenos.

También se deben tomar las medidas diagnósticas apropiadas si durante un tratamiento prolongado se presenten irregularidades en el sangrado.

Oligomenorrea/amenorrea

En mujeres en edad fértil se desarrolla gradualmente oligomenorrea y amenorrea en el 57% y 16% de las mujeres durante el primer año de uso, respectivamente. Hacia fines del año 6 del uso de mirena, el 31% y el 24% de las usuarias de mirena experimentan oligomenorrea y amenorrea, respectivamente.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Se debe considerar la posibilidad de un embarazo si no se presenta menstruación dentro de las seis semanas posteriores al inicio de la menstruación anterior.

Cuando mirena se usa en combinación con tratamiento continuo de sustitución de estrógenos, se desarrolla gradualmente un patrón de ausencia de hemorragia en la mayoría de las mujeres durante el primer año.

Infección pélvica

Un factor conocido de riesgo de enfermedad inflamatoria pélvica es la promiscuidad sexual. La infección pélvica puede tener consecuencias graves y puede afectar la fertilidad y aumentar el riesgo de embarazo ectópico. Al igual que en el caso de otros procedimientos ginecológicos o quirúrgicos, se puede producir infección severa o sepsis (incluida la sepsis por estreptococos del grupo A) después de la colocación de un diu, aunque es extremadamente raro que esto suceda. Mirena debe ser extraído si la usuaria padece infecciones pélvicas o endometritis recurrentes, o si una infección aguda es grave o no responde al tratamiento en unos días.

Expulsión

Los síntomas de la expulsión parcial o completa de un diu pueden incluir hemorragia o dolor. Sin embargo, el sistema puede ser expulsado de la cavidad uterina sin que la mujer lo advierta, ocasionando la pérdida de la protección anticonceptiva.

La expulsión parcial puede disminuir la eficacia de mirena. Dado que mirena disminuye el flujo menstrual, un aumento del flujo menstrual puede ser indicativo de una expulsión. Un mirena desplazado debe extraerse. Un nuevo sistema puede insertarse al mismo tiempo. Se debe instruir a la mujer sobre el modo de revisar los hilos de mirena.

Perforación

La perforación o penetración del cuerpo uterino o del cérvix por un anticonceptivo intrauterino puede ocurrir más frecuentemente durante la inserción, aunque es posible que esto no se detecte sino hasta después de cierto tiempo y puede disminuir la eficacia de mirena. En estos casos, el sistema intrauterino debe extraerse.

En un gran estudio de cohortes, prospectivo, comparativo, no intervencional, en usuarias de diu (n = 61,448 mujeres) con un periodo de observación de 1 año, la incidencia de perforación fue 1.3 (ic del 95%: 1.1 - 1.6) por cada 1000 colocaciones en el estudio de cohortes completo; 1.4 (ic del 95%: 1.1 - 1.8) por cada 1000 colocaciones en la cohorte de mirena y 1.1 (ic del 95%: 0.7 - 1.6) por cada 1000 colocaciones en la cohorte de diu de cobre. Al extender el periodo de observación a 5 años en un subgrupo de este estudio (n = 39,009 mujeres que utilizan mirena o diu de cobre), la incidencia de perforación detectada en cualquier momento durante el periodo completo de 5 años fue de 2.0 (ic del 95%: 1.6-2.5) por cada 1000 colocaciones. En el estudio se demostró que tanto la lactancia en el

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



momento de la colocación como la colocación hasta 36 semanas después del parto estaban asociadas a un riesgo mayor de perforación (ver la tabla 1). Estos factores de riesgo se confirmaron en el subgrupo al que se dio seguimiento por 5 años. Ambos factores de riesgo fueron independientes del tipo de diu colocado.

Tabla 1: incidencia de perforación por cada 1000 colocaciones para el estudio de cohortes completo observada durante 1 año, estratificada por lactancia y tiempo desde el parto a la colocación (mujeres que parieron)

El riesgo de perforación puede aumentar en mujeres con el útero retrovertido fijo.
Embarazo ectópico

Las mujeres con antecedentes de embarazo ectópico, cirugía tubárica o infección pélvica tienen un riesgo mayor de embarazo ectópico. Debe considerarse la posibilidad de embarazo ectópico en el caso de dolor abdominal inferior, especialmente en conexión con falta de menstruación o si una mujer amenorreica comienza a sangrar. En los estudios clínicos, la tasa de embarazo ectópico con mirena fue aproximadamente 0,1% al año. En un gran estudio de cohortes, prospectivo, comparativo, no intervencional, con un período de observación de 1 año, la tasa de embarazo ectópico con mirena fue 0.02%.

El riesgo absoluto de embarazo ectópico en las usuarias de mirena es bajo. Sin embargo, cuando una mujer se queda embarazada con mirena in situ, aumenta la probabilidad relativa de embarazo ectópico.

Pérdida de los hilos

Si los hilos de extracción no son visibles en el cuello uterino en las visitas de seguimiento, debe excluirse un embarazo. Es posible que los hilos se hayan desplazado al canal cervical o a la cavidad uterina y pueden reaparecer durante el siguiente periodo menstrual. Si se ha excluido un embarazo, los hilos pueden localizarse, por lo general, sondeando suavemente con un instrumento adecuado. Si no se pueden encontrar, debería considerarse la posibilidad de una expulsión o una perforación.

Puede usarse el diagnóstico ecográfico para determinar la correcta posición del sistema. En caso de que no se disponga de ecografía o ésta no sea satisfactoria, pueden usarse rayos x para localizar mirena.

Quistes ováricos

El efecto anticonceptivo de mirena se debe principalmente a su efecto local, por tanto, normalmente hay ciclos ovulatorios con ruptura folicular en mujeres en edad fértil. Algunas veces la atresia folicular está retrasada y la foliculogénesis puede continuar. Se han notificado quistes ováricos como reacciones adversas al medicamento en



aproximadamente el 7% de las usuarias de mirena. La mayoría de estos folículos son asintomáticos, aunque algunos pueden ir acompañados de dolor pélvico o de dispareunia.

En la mayoría de los casos, los quistes ováricos desaparecen espontáneamente después de dos a tres meses de observación. Si esto no ocurriera, se recomienda la monitorización ecográfica continua y otras medidas diagnósticas.

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021012493 emitido mediante Acta No. 14 de 2021 SEM numeral 3.1.9.7. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión CCDS 25 allegado mediante radicado No. 20211194449
- Información para Prescribir CCDS 25 allegado mediante radicado No. 20211194449

Nueva dosificación

Posología y método de administración

Método de administración

Mirena se coloca en la cavidad uterina y es eficaz durante 7 años en la indicación como anticonceptivo y durante 5 años en las indicaciones de menorragia idiopática, como protección contra la hiperplasia endometrial durante la terapia de sustitución de estrógenos.

La velocidad de disolución in vivo es de aproximadamente 20 µg/24 horas inicialmente y se reduce a aproximadamente 18 µg/24 horas después de 1 año, a 10 µg/24 horas después de 5 años y a 8 µg/24 horas después de 7 años.

La velocidad media de disolución de levonorgestrel es de alrededor de 15 µg/24 horas en el tiempo hasta 5 años y 14 µg/día en el tiempo hasta 7 años.

En las mujeres bajo tratamiento de sustitución hormonal, Mirena puede usarse en combinación con preparaciones estrogénicas orales o transdérmicas sin progestágenos.

La eficacia anticonceptiva de Mirena de hasta 7 años, cuando se coloca de acuerdo con las instrucciones de inserción, se presenta en la tabla a continuación.

Tabla 1: Eficacia anticonceptiva

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Eficacia anticonceptiva en los primeros 5 años (N= 3330, datos agrupados de los estudios de anticoncepción de hasta 5 años)	
Año 1 Índice de Pearl	0.2
Años 1-5 Tasa acumulada de ineficacia (%)*	0.7
Eficacia anticonceptiva después de 5 años (N=362, Estudio de extensión de Mirena)	
Año 6 Índice de Pearl	0.35
Año 7 Índice de Pearl	0.45
Años 6-7 Tasa acumulada de ineficacia (%)*	0.7

* Estimación de Kaplan-Meier

- Inserción y extracción/sustitución

En las mujeres en edad fértil, Mirena se tiene que colocar en la cavidad uterina en el plazo de siete días desde el inicio de la menstruación.

En las mujeres en edad fértil, Mirena debe colocarse en la cavidad uterina en los siete días siguientes al inicio de la menstruación. En este caso, no se requiere anticoncepción de respaldo.

Mirena puede colocarse en cualquier momento durante el ciclo si el médico puede estar razonablemente seguro (según lo definido por la Organización Mundial de la Salud) de que la mujer no está embarazada. Si la colocación se realiza más de siete días después del inicio del sangrado menstrual, debe utilizarse un método anticonceptivo de barrera, o la paciente debe abstenerse de mantener relaciones sexuales vaginales durante los siete días siguientes para evitar un embarazo.

Considere la posibilidad de ovulación y concepción antes de usar este producto. Mirena no es conveniente para utilizarse como anticonceptivo postcoital (ver la sección 'Advertencias y precauciones de empleo).

Mirena puede sustituirse por un nuevo sistema en cualquier momento del ciclo. El sistema también puede insertarse inmediatamente después de un aborto del primer trimestre.

Las inserciones posparto deben posponerse hasta que el útero haya involucionado totalmente, sin embargo, no antes de seis semanas posteriores al parto. Si la involución se retrasara sustancialmente, considere esperar hasta las 12 semanas posparto. En caso de una inserción difícil y/o dolor excepcional o sangrado durante o después de la colocación, debe considerarse la posibilidad de perforación y tomarse las medidas adecuadas, tales como una exploración física y ecográfica.

Cuando se utilice para protección endometrial durante la terapia de sustitución de estrógenos, Mirena puede insertarse en cualquier momento, en una mujer amenorreica o durante los últimos días de la menstruación o sangrado por privación.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Se recomienda que Mirena solamente sea insertado por profesionales médicos/sanitarios con experiencia en inserciones de Mirena y/o suficiente formación en la inserción de Mirena.

Mirena se extrae tirando suavemente de los hilos con unas pinzas. Si los hilos no son visibles y el sistema se encuentra en la cavidad uterina, puede extraerse utilizando un tenáculo estrecho. Esto puede requerir la dilatación del canal cervical u otra intervención quirúrgica.

El sistema debe extraerse después de 7 años en la indicación como anticonceptivo y después de 5 años en las indicaciones de menorragia idiopática, protección contra la hiperplasia endometrial durante la terapia de sustitución de estrógenos y dismenorrea.

Si la usuaria desea continuar utilizando el mismo método, puede insertarse un nuevo sistema al mismo tiempo.

Si no se desea un embarazo, la extracción debe realizarse dentro de los 7 días siguientes al inicio de la menstruación en las mujeres en edad fértil, siempre que la mujer experimente ciclos menstruales regulares. Si el sistema es extraído en algún otro momento durante el ciclo o la mujer no experimenta ciclos regulares de menstruación y ha tenido relaciones sexuales en el lapso de una semana, se encuentra en riesgo de embarazo.

Para asegurar la anticoncepción continua, debe colocarse inmediatamente un nuevo sistema o debe haber iniciado un método anticonceptivo alternativo.

Después de la extracción de Mirena, se ha de comprobar que el sistema intrauterino esté intacto. Durante extracciones difíciles, se han reportado casos aislados de desplazamiento del cilindro hormonal sobre los brazos horizontales, ocultándolos en el cilindro. Esta situación no requiere más intervención, toda vez que se haya determinado la integridad del SIU. Las protuberancias de los brazos horizontales impiden normalmente el desprendimiento completo del cilindro del cuerpo T.

- Instrucciones de uso y manejo

Mirena se suministra en un envase estéril, el cual no debe abrirse hasta que se vaya a realizar la inserción. El producto expuesto debe manejarse con precauciones asépticas. El producto debe descartarse si está rota la unión del envase estéril.

Mirena se suministra con una tarjeta de recordatorio para la paciente en el envase externo. Complete la tarjeta de recordatorio para la paciente y entréguela a la paciente, después de la inserción.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En caso de que cualquiera de las siguientes afecciones exista o se presente por primera vez, Mirena puede usarse con precaución después de consultar al especialista o debe considerarse la extracción del sistema:

- Migraña, migraña focal con pérdida asimétrica de la visión u otros síntomas
- Indicadores de isquemia cerebral transitoria
- Cefalea excepcionalmente intensa
- Ictericia
- Aumento marcado en la presión arterial
- enfermedad arterial grave como evento cerebrovascular o infarto de miocardio
- Tromboembolismo venoso agudo

Mirena puede usarse con precaución en mujeres con cardiopatía congénita o valvulopatía con riesgo de endocarditis infecciosa.

Dosis bajas de levonorgestrel pueden afectar la tolerancia a la glucosa y en las usuarias diabéticas de Mirena se debe vigilar la concentración de glucosa en sangre.

Los sangrados irregulares pueden enmascarar algunos síntomas y signos de cáncer o pólipos endometriales y en estos casos se deben considerar medidas diagnósticas.

Mirena no es el método de primera elección para mujeres posmenopáusicas con atrofia uterina avanzada.

Debido a la exposición limitada en ensayos con Mirena en la indicación para la protección contra la hiperplasia endometrial durante el tratamiento de sustitución de estrógenos, los datos disponibles no son suficientes para confirmar o refutar un riesgo de cáncer de mama cuando Mirena se utiliza en esta indicación.

- No tomar concomitantemente medicamentos o hierbas medicinales que sean inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), debido a que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.
- Los medicamentos inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.
- Los niveles elevados de enzimas CYP3A4 pueden persistir hasta por 4 semanas después de la interrupción del medicamento inductor enzimático.
- La exposición durante el embarazo para algunos de los medicamentos inductores enzimáticos se ha asociado con un mayor riesgo de defectos de nacimiento.

Exploración/consulta médica

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Antes de la inserción, se debe informar a la mujer sobre la eficacia, los riesgos y los efectos secundarios de Mirena. Debe realizarse una exploración física incluyendo examen pélvico y de las mamas. Debe realizarse un estudio citológico cervicouterino si se necesita, de acuerdo con la evaluación del profesional de la salud. Tienen que excluirse el embarazo y las enfermedades transmitidas sexualmente y tratarse satisfactoriamente las infecciones genitales.

Se debe determinar la posición del útero y el tamaño de la cavidad uterina. Es especialmente importante que Mirena sea colocado en posición fúndica en el útero, para así poder asegurar una exposición uniforme del endometrio al gestágeno, prevenir una expulsión y maximizar la eficacia.

Por lo tanto, se deben cumplir estrictamente las instrucciones de inserción. La técnica de inserción es diferente a la de otros dispositivos intrauterinos, por tanto, se ha de dar un énfasis especial a la formación en la técnica correcta de inserción.

La inserción y extracción pueden ir acompañadas de cierto dolor y hemorragia. El procedimiento puede precipitar un desmayo como una reacción vasovagal, o una convulsión en una paciente epiléptica.

Las mujeres deben ser reexaminadas de 4 a 12 semanas después de la inserción y posteriormente una vez al año o con mayor frecuencia si está indicado clínicamente.

Mirena no es adecuado para su uso como anticonceptivo poscoital. La hemorragia irregular/manchado es frecuente durante los primeros meses de tratamiento, por tanto, se recomienda excluir patología endometrial antes de la inserción de Mirena.

Si la mujer continúa usando Mirena, insertado previamente como método anticonceptivo, debe excluirse una patología endometrial en caso de que ocurran trastornos menstruales después de comenzar el tratamiento sustitutivo con estrógenos.

También se deben tomar las medidas diagnósticas apropiadas si durante un tratamiento prolongado se presentan irregularidades en el sangrado.

Oligomenorrea/amenorrea

En mujeres en edad fértil se desarrolla gradualmente oligomenorrea y amenorrea en 57% y 16% de las mujeres durante el primer año de uso, respectivamente. Hacia fines del Año 7 del uso de Mirena, 26% y 28% de las usuarias de Mirena experimentan oligomenorrea y amenorrea, respectivamente.

Se debe considerar la posibilidad de un embarazo si no se presenta menstruación dentro de las seis semanas posteriores al inicio de la menstruación anterior.



Cuando Mirena se usa en combinación con tratamiento continuo de sustitución de estrógenos, se desarrolla gradualmente un patrón de ausencia de sangrado en la mayoría de las mujeres durante el primer año.

Infección pélvica

Un factor conocido de riesgo de enfermedad inflamatoria pélvica es tener múltiples parejas sexuales. La infección pélvica puede tener consecuencias graves y puede afectar la fertilidad y aumentar el riesgo de embarazo ectópico.

Al igual que en el caso de otros procedimientos ginecológicos o quirúrgicos, se puede producir infección grave o sepsis (incluida la sepsis por estreptococos del grupo A) después de la colocación de un DIU, aunque es extremadamente raro que esto suceda.

Mirena debe ser extraído si la usuaria padece infecciones pélvicas o endometritis recurrentes, o si una infección aguda es grave o no responde al tratamiento en unos días.

Expulsión

Los síntomas de la expulsión parcial o completa de un DIU pueden incluir hemorragia o dolor. Sin embargo, el sistema puede ser expulsado de la cavidad uterina sin que la mujer lo advierta, ocasionando la pérdida de la protección anticonceptiva. Dado que Mirena disminuye el flujo menstrual, un aumento del flujo menstrual puede ser indicativo de una expulsión.

El riesgo de expulsión se incrementa en

- Mujeres con antecedentes de sangrado menstrual abundante
- Mujeres con un IMC mayor que el normal al momento de la colocación; este riesgo incrementa gradualmente al aumentar el IMC.

Orientar a la paciente la mujer sobre los posibles signos de expulsión e instruirle acerca del modo de revisar los hilos de Mirena. Recomendarle que se comunique con su médico si no se pueden sentir los hilos y evitar mantener relaciones sexuales o utilizar un método anticonceptivo de barrera (como el preservativo) hasta que se haya confirmado la ubicación del dispositivo Mirena.

La expulsión parcial puede disminuir la eficacia de Mirena.

Un Mirena parcialmente expulsado debe extraerse. Un nuevo sistema puede insertarse al momento de la extracción, siempre y cuando se haya descartado la presencia de un embarazo.

Perforación

La perforación o penetración del cuerpo o cuello uterino por un anticonceptivo intrauterino puede ocurrir más frecuentemente durante la inserción, aunque es posible que esto no se detecte sino hasta después de cierto tiempo y puede disminuir la eficacia de Mirena. En estos casos, el sistema intrauterino debe extraerse.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En un gran estudio de cohortes, prospectivo, comparativo, no intervencional, en usuarias de DIU (N = 61,448 mujeres) con un periodo de observación de 1 año, la incidencia de perforación fue 1.3 (IC del 95%: 1.1 – 1.6) por cada 1000 colocaciones en el estudio de cohortes completo; 1.4 (IC del 95%: 1.1 – 1.8) por cada 1000 colocaciones en la cohorte de Mirena y 1.1 (IC del 95%: 0.7 – 1.6) por cada 1000 colocaciones en la cohorte de DIU de cobre. Al extender el periodo de observación a 5 años en un subgrupo de este estudio (N = 39,009 mujeres que utilizan Mirena o DIU de cobre), la incidencia de perforación detectada en cualquier momento durante el periodo completo de 5 años fue de 2.0 (IC del 95%: 1.6 - 2.5) por cada 1000 colocaciones.

En el estudio se demostró que tanto la lactancia en el momento de la colocación como la colocación hasta 36 semanas después del parto estaban asociadas a un riesgo mayor de perforación (ver la Tabla 1). Estos factores de riesgo se confirmaron en el subgrupo al que se dio seguimiento por 5 años. Ambos factores de riesgo fueron independientes del tipo de DIU colocado.

Tabla 2: Incidencia de perforación por cada 1000 colocaciones para el estudio de cohortes completo observada durante 1 año, estratificada por lactancia y tiempo desde el parto a la colocación (mujeres que parieron)

	Lactancia al momento de la colocación	Sin lactancia al momento de la colocación
Colocación < 36 semanas después del parto	5.6 (IC del 95% 3.9-7.9; n=6047 colocaciones)	1.7 (IC del 95% 0.8-3.1; n=5927 colocaciones)
Colocación > 36 semanas después del parto	1.6 (IC del 95% 0.0-9.1; n=608 colocaciones)	0.7 (IC del 95% 0.5-1.1; n=41910 colocaciones)

El riesgo de perforación puede aumentar en mujeres con útero invertido.

Embarazo ectópico

Las mujeres con antecedentes de embarazo ectópico, cirugía tubárica o infección pélvica tienen un riesgo mayor de embarazo ectópico. Debe considerarse la posibilidad de embarazo ectópico en el caso de dolor abdominal inferior; especialmente en conexión con falta de menstruación o si una mujer amenorreica comienza a sangrar. En los estudios clínicos, la tasa de embarazo ectópico con Mirena fue aproximadamente 0.1% al año. En un gran estudio de cohortes, prospectivo, comparativo, no intervencional, con un periodo de observación de 1 año, la tasa de embarazo ectópico con Mirena fue 0.02%.

El riesgo absoluto de embarazo ectópico en las usuarias de Mirena es bajo. Sin embargo, cuando una mujer se queda embarazada con Mirena in situ, aumenta la probabilidad relativa de embarazo ectópico.

Pérdida de los hilos

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Si los hilos de extracción no son visibles en el cuello uterino en las visitas de seguimiento, debe excluirse un embarazo. Es posible que los hilos se hayan desplazado al canal cervical o a la cavidad uterina y pueden reaparecer durante el siguiente periodo menstrual. Si se ha excluido un embarazo, los hilos pueden localizarse, por lo general, sondeando suavemente con un instrumento adecuado. Si no se pueden encontrar, debería considerarse la posibilidad de una expulsión o una perforación. Puede usarse el diagnóstico ecográfico para determinar la correcta posición del sistema. En caso de que no se disponga de ecografía o ésta no sea satisfactoria, pueden usarse rayos X para localizar Mirena.

Quistes ováricos

El efecto anticonceptivo de Mirena se debe principalmente a su efecto local, por tanto, normalmente hay ciclos ovulatorios con ruptura folicular en mujeres en edad fértil. Algunas veces la atresia folicular está retrasada y la foliculogénesis puede continuar. Se han reportado quistes ováricos como reacciones adversas al medicamento en aproximadamente 7% de las usuarias de Mirena. La mayoría de estos folículos son asintomáticos, aunque algunos pueden ir acompañados de dolor pélvico o dispareunia.

En la mayoría de los casos, los quistes ováricos desaparecen espontáneamente después de dos a tres meses de observación. Si esto no ocurriera, se recomienda la monitorización ecográfica continua y otras medidas diagnósticas o terapéuticas. Raramente se requiere intervención quirúrgica.

Nuevas reacciones adversas

Eventos adversos

Resumen del perfil de seguridad

La mayoría de las mujeres experimenta cambios en el patrón de sangrado menstrual después de la inserción de Mirena. Durante los primeros 90 días, 22% de las mujeres experimentó sangrado prolongado y 67% sangrado irregular después de la inserción posterior a la menstruación de Mirena, disminuyendo al 3% y 19% al final del primer año de empleo, respectivamente.

Concomitantemente, se experimentó amenorrea en 0% y sangrado poco frecuente en 11% durante los primeros 90 días, aumentando al 16% y 57% al final del primer año de empleo, respectivamente.

Hacia fines del Año 7 del uso de Mirena, 2% y 12% de las usuarias de Mirena experimentan sangrado prolongado y sangrado irregular, respectivamente; se observa amenorrea en 28% y sangrado poco frecuente en 26% de las usuarias de Mirena.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Cuando Mirena se usa en combinación con tratamiento continuo de sustitución de estrógenos, se desarrolla gradualmente un patrón de ausencia de sangrado en la mayoría de las mujeres durante el primer año

- Lista tabulada de reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas al medicamento (ADR), reportadas con Mirena, se resumen en la tabla siguiente. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuentes (de $\geq 1/1,000$ a $<1/100$), raras (de $\geq 1/10,000$ a $<1/1,000$) y desconocidas. En la siguiente tabla se presentan las reacciones adversas según la clase de sistema u órgano de MedDRA (SOC de MedDRA). Las frecuencias son incidencias brutas de los eventos observados en ensayos clínicos en las indicaciones de anticoncepción y menorragia idiopática/sangrado menstrual abundante, incluyendo 5091 mujeres y 12,101 mujeres-año.

Las reacciones adversas en ensayos clínicos en la indicación de protección contra hiperplasia endometrial durante el tratamiento de sustitución de estrógenos (incluyendo 514 mujeres y 1218.9 mujeres-año) se observaron a una frecuencia similar, salvo que se especifique en pies de página.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Tabla 3: Reacciones adversas al medicamento

Clase de sistema u órgano	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Desconocido
Trastornos del sistema inmunológico					Hipersensibilidad, incluyendo erupción, urticaria y angioedema
Trastornos psiquiátricos		Humor deprimido/depresión			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Migraña			
Trastornos gastrointestinales	Dolor pélvico/abdominal	Náuseas			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné Hirsutismo	Alopecia		
Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo		Lumbalgia**			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Cambios en el sangrado, incluyendo aumento y disminución del sangrado menstrual, oligomenorrea y amenorrea Vulvovaginitis* Secreción genital*	Infección del aparato genital superior Quiste ovárico Dismenorrea Mastalgia** Expulsión del sistema anticonceptivo intrauterino (completa y parcial)	Perforación uterina***		
Exploraciones complementarias					Aumento de la presión arterial

El término MedDRA más adecuado se utiliza para describir una determinada reacción y sus sinónimos y trastornos relacionados.

*Ensayos de protección endometrial: "frecuentes"

**Ensayos de protección endometrial: "muy frecuentes"

*** Esta frecuencia se basa en un amplio estudio de cohortes, prospectivo, comparativo, no intervencionista, en usuarias de DIU, que demostró que la lactancia al momento de la colocación y la colocación hasta 36 semanas después del parto fueron factores de riesgo independientes para la perforación (ver la sección "Advertencias y precauciones especiales")



de empleo”). En ensayos clínicos con Mirena que excluyeron a mujeres lactantes, la frecuencia de perforación fue “rara”.

Un estudio separado de 362 mujeres que usaron Mirena durante más de 5 años demostró un perfil de reacciones adversas consistentes en los Años 6 y 7.

- Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Cuando una mujer queda embarazada con Mirena in situ, el riesgo relativo de embarazo ectópico aumenta.

Los hilos para la extracción puede sentirlos la pareja durante la relación sexual.

Se desconoce el riesgo de cáncer de mama cuando Mirena se utiliza en la indicación para la protección contra hiperplasia endometrial durante el tratamiento de sustitución de estrógenos. Se han reportado casos de cáncer de mama (frecuencia desconocida, ver la sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Las siguientes ADR se han reportado en conexión con la inserción o el procedimiento de extracción de Mirena: Dolor durante el procedimiento, sangrado durante el procedimiento, reacción vasovagal relacionada con la inserción con mareos o síncope. El procedimiento puede precipitar una convulsión en una paciente epiléptica.

Se han reportado casos de sepsis (incluida la sepsis por estreptococos de grupo A) después de la colocación de un DIU (ver la sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

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

3.1.13 Unificaciones

3.1.13.1 ERGOTAMINA TARTRATO + CAFEÍNA

Radicado : 20211174060
Fecha : 30/08/2021
Interesado : LIBARDO BERGARA CELIS

Solicitud: El Interesado solicita actas aprobatorias de las indicaciones, contraindicaciones y advertencias de los productos con Asociación de activos ERGOTAMINA TARTRATO 1 mg + CAFEINA 100 mg Tabletas.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La presente petición se fundamenta en que me encuentro formulado con un producto cuya composición es ERGOTAMINA TARTRATO 1 mg + CAFEINA 100 mg, Fencafen Registro Sanitario No. INVIMA 2016M-015043-R2. Hay otro producto de la misma composición Migradol Registro sanitario No. INVIMA 2020M-0015671-R1.

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

3.1.13.2 ACIDO OROTICO + OXIPURINA

Expediente: 20156929

Radicado: 20181270001 / 20201012799

Fecha: 23/01/2020

Interesado: Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos / GLOBAL INTERNATIONAL MEDICINE S.A.S - GIMED S.A.S

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios solicita a la Sala conceptuar sobre la información farmacológica (indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas, posología, interacciones) para el para el producto OROTHERP cápsulas (ACIDO OROTICO 150 mg y XANTINA 75 mg) (expediente: 20156929).

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

3.1.13.3 ANAXER 30 MG TABLETAS SUBLINGUALES

Expediente : 20144705

Radicado : 20181089374 / 20211067730

Fecha : 09/04/2021

Interesado : HADEMAR HERAZO HERNANDEZ / Grupo de Registros Sanitarios

Composición: Cada tableta sublingual contiene ketorolaco trometamina 30 mg

Solicitud: El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar si para el producto Anaxer (Ketorolaco trometamina) tabletas sublinguales aplican las contraindicaciones y advertencias "Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a ácido acetilsalicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



severa. Menores de 12 años y asma. Embarazo y lactancia. Advertencias: Insuficiencia renal grave. (Depuración de creatinina <30ml/min) insuficiencia hepática moderada. Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas. El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones".

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

3.1.13.4 IBUPROFENO + FENILEFRINA HCL

Radicado : 20211198346
Fecha : 29/09/2021
Interesado : LABORATORIOS SIEGFRIED S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene: Ibuprofeno 200mg, fenilefrina HCl 20mg.
Forma farmacéutica: Tableta recubierta.

Solicitud 1: Solicitud de actualización del listado de Medicamentos de Venta Libre-OTC en el cual se incluya el producto descrito a continuación, teniendo en cuenta que cuenta con registro sanitario vigente y/o en trámite de renovación tales como NOXPIRIN SINUS TABLETA RECUBIERTA Registro Sanitario No. INVIMA 2008M-0008561, que tienen la forma farmacéutica, principios activos, concentración y se comercializa con la condición de venta libre hace varios años.

Solicitud 2: actualización de Norma Farmacológica con el fin de que se incluyan los principios activos, concentración y forma farmacéutica descritos anteriormente, que corresponden al producto que llevan en el mercado 12 años aproximadamente y el cual está soportado por el concepto dado por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora mediante el Acta No. 8 de junio de 2008 numeral 2.2.5.

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

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1 MIRENA®

Expediente: 19900498

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Radicado: 20211065635 / 20211180156
Fecha : 07/09/2021
Interesado: BAYER S.A.

Composición:
Cada sistema intrauterino contiene 52 mg de Levonorgestrel Micronizado

Forma farmacéutica:
Implantes y sistemas intrauterinos e intraoculares (Dispositivo intrauterino)

Solicitud: el interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, aclarar/corregir el concepto emitido en el Acta No. 14 de 2021 numeral 3.1.9.7 de la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, en lo relativo a la Posología y método de administración del producto, de tal forma que figure que, la eficacia del producto es de 7 años en la cavidad uterina y no 6 años como aparece en el acta mencionada.

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

3.3.2 POMALIDOMIDA Y BORTEZOMIB

Radicado: 20211176477
Fecha: 01/09/2021
Interesado: SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.

Solicitud: El interesado solicita a Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora informar si para el trámite de registro sanitario de estos principios activos es exigible la presentación de estudios de bioequivalencia y/o farmacocinéticos, con sus respectivos productos de referencia, según corresponda.

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

3.3.3 IMBRUVICA® TABLETAS RECUBIERTAS 560 MG

Expediente: 20175246
Radicado: 20191257321 / 20201252229 / 20211009102 / 20211029168 / 20211095962 / 20211210825
Fecha : 12/10/2021
Interesado : JANSSEN CILAG S.A.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

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





Composición: Cada tableta recubierta contiene 560 mg de Ibrutinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: el interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, corregir el concepto emitido mediante Acta No. 18 de 2021 SEM, numeral 3.1.5.4, en el sentido de indicar que el inserto y la información para prescribir aprobados son los allegados mediante radicado No. 20211095962, ya que el radicado 20211095013 corresponde al producto Imbruvica® 280 mg Tabletas recubiertas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, aclara el concepto emitido mediante Acta No. 18 de 2021 numeral 3.1.5.4 SEM, en el sentido de indicar que el inserto y la información para prescribir aprobados son los allegados mediante radicado No. 20211095962, así:

La Sala recomienda aprobar el Inserto CO_IBRU_FCT_PI_CCDS Aug 20_V2.2+D_es y la Información para prescribir CO_IBRU_FCT_PI_CCDS Aug 20_V2.2+D_es allegado mediante radicado 20211095962.

3.3.4 IMBRUVICA® TABLETAS RECUBIERTAS 140 MG

Expediente: 20175245

Radicado: 20191257305 / 20201252184 / 20211009066 / 20211029173 / 20211095998 / 20211210795

Fecha: 12/10/2021

Interesado: Janssen Cilag S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 140 mg de Ibrutinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: el interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, corregir el concepto emitido mediante Acta No. 18 de 2021 SEM, numeral 3.1.5.3, en el sentido de indicar que el inserto y la información para prescribir aprobados son los allegados mediante radicado No. 20211095998, ya que el radicado 20211095013 corresponde al producto Imbruvica® 280 mg Tabletas recubiertas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, aclara el concepto emitido mediante Acta No. 18 de 2021 numeral 3.1.5.3 SEM, en el sentido de indicar que el inserto y la

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



información para prescribir aprobados son los allegados mediante radicado No. 20211095998, así:

La Sala recomienda aprobar el Inserto CO_IBRU_FCT_PI_CCDS Aug 20_V2.2+D_es y la Información para prescribir CO_IBRU_FCT_PI_CCDS Aug 20_V2.2+D_es, allegado mediante radicado 20211095998.

3.3.5 DEGARELIX

Radicado : 20211217512
Fecha : 15/10/2021
Interesado : LABORATORIOS BIOPAS S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora:

1. Se sirvan incluir al Principio Activo Degarelix, en el listado de medicamentos que deben presentar estudios de Bioequivalencia, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 12 y el Anexo 2 del Decreto 1124 de 2016.
2. Declarar el producto innovador, Firmagon, como el producto de referencia para realizar los estudios de bioequivalencia para el Principio Activo Degarelix.

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

3.3.6 REPARIL ® GEL N.

Expediente : 43001
Radicado : 2017133678 / 20191070633
Fecha : 15/04/2019
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química

Composición: Cada 100 g de Gel contiene 5 g de Dietilamina salicilato + 1 g de Escina amorfa

Solicitud: El grupo de registros sanitarios de medicamentos de síntesis química solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la Información para Prescribir - IPP radicada con el número 20191070633, como anexo al expediente 43001, dentro de la solicitud de renovación del registro sanitario con radicación inicial No. 2017133678. También se solicita conceptuar sobre la condición de venta del producto.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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

3.3.7 NULYTELY® POLVO PARA RECONSTITUIR

Expediente : 50476
Radicado : 20201192350
Fecha : 20/10/2020
Interesado : TECNOFARMA COLOMBIA SAS

Composición: Cada Sobre de 109.6 g contiene
Polietilenglicol 3350.....105.00 g
Bicarbonato de sodio.....1.43 g
Cloruro de sodio.....2.80 g
Cloruro de potasio.....0.37 g

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución oral

Solicitud: el Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la actualización en la información presentada por el interesado respecto a las instrucciones de preparación y uso del producto de la referencia.

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

3.3.8 CEFALOTINA SÓDICA 1G/VIAL

Radicado : N.A
Interesado : Grupo de Apoyo a las Sala Especializada de la Comisión Revisora

Composición: Cada vial contiene 1g de Cefalotina

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Sala Especializada de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 23 de 2015, numeral 3.16.17, en cuanto a las indicaciones, vía de administración y dosificación para los productos de la unificación aprobada en dicha acta.

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

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



3.3.9 CEFALOTINA SÓDICA 1G/VIAL

Expediente : 20170303
Radicado : 20191190079
Fecha : 27/09/2019
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos/ Grupo de Apoyo a las Sala Especializada de la Comisión Revisora

Composición:

Cada vial contiene 1g de Cefalotina

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Comisión Revisora Conceptuar sobre el inserto del producto cefalotina sódica 1g/vial polvo para reconstituir a solución inyectable.

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

3.3.10 VITA C 500 MG GRANULADO

Expediente : 20046820
Radicado : 2017047401
Fecha : 11/08/2021
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química

Composición:

Cada sobre por 6 gramos de granulado contiene ácido ascórbico 0,50000 g

Forma farmacéutica: Gránulos

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre:

1. el uso del término “POPS” en medicamentos del producto Vita C 500 mg Granulado con el número de radicado 2017047401
2. La condición de venta del producto, teniendo en cuenta el concepto del acta No. 10 de 2021 SEM numeral 3.3.4 es diferente al concepto emitido en el listado de medicamentos de venta libre OTC actualizado en Junio del 2021 (903 Vitamina C (Ácido ascórbico) 500mg/ sobre (4 gramos) Polvo para reconstituir a solución oral), aunque la forma farmacéutica del producto no es para reconstituir si cumple la condición de concentración y vía de administración, Por cuanto requerimos

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



aclaración ¿cuál sería la condición de venta correcta para el producto que contiene como único activo VITAMINA C?

3. la nueva forma farmacéutica: Granulado, teniendo en cuenta que dentro de la norma farmacológica No. 21.4.2.1.N10, se informa que se acepta como suplemento vitamínico ÁCIDO ASCÓRBICO (VITAMINA C) POLVO ORAL 500mg/sobre, pero el interesado dentro de la solicitud de RENOVACIÓN realizó modificación de la formulación realizando un cambio en la forma farmacéutica de polvo oral a granulado oral, sin realizar reconstitución para uso en el paciente, por cuanto requerimos saber si este se encuentra amparado dentro de la norma farmacológica anteriormente mencionada

Todo lo anterior teniendo en cuenta que el grupo de registros sanitarios de síntesis se tomó lo conceptuado en el acta 12 de 2020 de la SEM, pero el interesado radico RECURSO DE REPOSICION A LA NEGACIÓN, indicando que se faltó al debido proceso, en el RECURSO DE REPOSICIÓN en la negación de la Renovación de Registro Sanitario, toda vez que, el producto en mención no fué nombrado o tenido en cuenta dentro de los medicamentos enunciados en el numeral 3.3.4., del acta mencionada.

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

3.3.11 OLOFTAL PF®

Expediente : 20203885

Radicado : 20211108826

Fecha : 06/09/2021

Interesado : Grupo de Registro Sanitarios de Síntesis Química de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición:

Cada mL contiene 2mg de Olopatadina

Forma farmacéutica: Solución oftálmica

Solicitud: El Grupo Técnico de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar si la materia prima Hialuronato de sodio puede ser empleada como excipiente dentro de la formulación del producto en una proporción de 1,2 mg de Hialuronato de sodio por cada mL de solución oftálmica. Dentro de Normas Farmacológicas y Actas de comisión revisora el Hialuranato de sodio es considerado un medicamento empleado por sus propiedades lubricantes y humectantes en formas farmacéuticas

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



oftálmicas para el tratamiento del síndrome de disfunción lagrimal, trauma del parpadeo e irritaciones oculares, su actividad se reporta en concentraciones bajas como 1 mg/mL, por ejemplo en las combinaciones listadas en Normas Farmacológicas, carboximetilcelulosa sódica + glicerina + hialuronato de sodio 5mg + 9mg + 1mg / mL, y condroitin sulfato de sodio + hialuronato de sodio 1,8 mg + 1,0 mg / mL.

De igual forma se solicita sea indicada la proporción máxima en mg/mL en la que puede ser empleado el Hialuronato de sodio como excipiente dentro de una formulación para solución oftálmica.

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

3.3.12 BRIMOFTAL PF®

Expediente : 20203753

Radicado : 20211106886

Fecha : 06/09/2021

Interesado : Grupo de Registro Sanitarios de Síntesis Química de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición:

Cada mL contiene 2mg de Brimonidina tartrato

Forma farmacéutica: Solución oftálmica

Solicitud: El Grupo Técnico de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar si la materia prima Hialuronato de sodio puede ser empleada como excipiente dentro de la formulación del producto en una proporción de 1,14 mg de Hialuronato de sodio por cada mL de solución oftálmica. Dentro de Normas Farmacológicas y Actas de comisión revisora el Hialuronato de sodio es considerado un medicamento empleado por sus propiedades lubricantes y humectantes en formas farmacéuticas oftálmicas para el tratamiento del síndrome de disfunción lagrimal, trauma del parpadeo e irritaciones oculares, su actividad se reporta en concentraciones bajas como 1 mg/mL, por ejemplo en las combinaciones listadas en Normas Farmacológicas, carboximetilcelulosa sódica + glicerina + hialuronato de sodio 5mg + 9mg + 1mg / mL, y condroitin sulfato de sodio + hialuronato de sodio 1,8 mg + 1,0 mg / mL.

De igual forma se solicita sea indicada la proporción máxima en mg/mL en la que puede ser empleado el Hialuronato de sodio como excipiente dentro de una formulación para solución oftálmica.

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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

3.3.13 MEXSANA® POLVO MEDICADO

Expediente : 20191700
Radicado : 20201203307 / 20211225649
Fecha : 03/11/2020
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición
Cada 100g de Polvo contiene ácido bórico 2%

Forma farmacéutica : polvo

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios informa a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora que, revisado el expediente del producto de la referencia se evidencia que a la fecha reposa un radicado con No. 20211225649, razón por la cual se solicita su evaluación.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se permite aclarar que ratifica el concepto del Acta 18 de 2021 SEM numeral 3.1.13.1 y por lo tanto reitera que aplica para todos los productos de composición similar cuyo principio activo sea ácido bórico. Así mismo, informa que está atenta a evaluar la información solicitada al interesado sobre el producto de la referencia correspondiente al radicado 20211225649 y demás interesados a los que le aplique el concepto.

3.3.14 BRIVIACT ® 10 MG/ML SOLUCION INYECTABLE PARA PERFUSION

Expediente : 20149188
Radicado : 20201218746 / 20211082736 / 20211199576
Fecha : 30/09/2021
Interesado : LABORATORIOS BIOPAS S.A. / Grupo de Apoyo a Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición:
Cada mililitro de solución inyectable contiene brivaracetam 10 mg

Forma farmacéutica: solución inyectable

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Solicitud: El grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el segmento dosificación /grupo etario del concepto de Acta 05 de 2021 SEM numeral 3.1.9.3, para el producto BRIVIACT® 10 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE PARA PERFUSIÓN, debido a que el interesado solicita corrección de la Resolución No. 2021040398 de 16 de Septiembre de 2021 en cuanto a: dosificación /grupo etario, item suspensión del tratamiento en cuanto a:

Suspensión del tratamiento

Si se tiene que suspender el tratamiento con brivaracetam se recomienda hacerlo de forma gradual con reducciones de 50 mg/día semanalmente.

Después de 1 semana de tratamiento con 50 mg/día, se recomienda una última semana de tratamiento con una dosis de 20 mg/día

quedando el segmento dosificación /grupo etario de la siguiente manera:

Nueva dosificación y grupo etario

POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología:

El tratamiento con brivaracetam puede iniciarse tanto por administración intravenosa como por administración oral. Cuando se pasa de la administración oral a la intravenosa o viceversa, se debe mantener la dosis diaria total y la frecuencia de administración. Brivaracetam solución inyectable y para perfusión es una alternativa para pacientes en los que la administración oral no es temporalmente viable.

La dosis de inicio recomendada es 50 mg/día o 100 mg/día, según la evaluación del médico sobre la reducción de la crisis requerida frente a los posibles eventos adversos.

La dosis se debe administrar en dos dosis iguales, una por la mañana y otra por la noche. La dosis se puede ajustar en función de la respuesta individual y de la tolerabilidad del paciente en un rango de dosis de 50 mg/día a 200 mg/día.

No hay experiencia en la administración intravenosa de brivaracetam dos veces al día por un período mayor de cuatro días.

Dosis olvidadas

Si el paciente se olvida de tomar una o más dosis, se recomienda que tome una única dosis tan pronto como se acuerde y que tome la siguiente dosis a su hora

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



normal por la mañana o por la noche. Esto puede evitar que la concentración plasmática de brivaracetam caiga por debajo del nivel de eficacia y que ocurran crisis repentinas.

Suspensión del tratamiento

Si se tiene que suspender el tratamiento con brivaracetam se recomienda hacerlo de forma gradual con reducciones de 50 mg/día semanalmente.

Después de 1 semana de tratamiento con 50 mg/día, se recomienda una última semana de tratamiento con una dosis de 20 mg/día

Método de Administración

- *Bolo intravenoso:* brivaracetam se puede administrar como un bolo intravenoso sin dilución.

- *Perfusión intravenosa:* brivaracetam se puede diluir con un diluyente compatible y ser administrado como perfusión intravenosa durante 15 minutos.

Después de la administración intravenosa un sabor amargo puede ser experimentado.

Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos.

La inyección en bolo o la perfusión intravenosa de brivaracetam no han sido estudiadas en condiciones agudas; ej. estado epiléptico y por lo tanto no se recomienda para dicha condición.

Poblaciones Especiales

Pacientes en edad avanzada (a partir de 65 años)

No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada. La experiencia clínica en pacientes ≥ 65 años es escasa.

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. No se recomienda Brivaracetam en pacientes con enfermedad renal en fase terminal que son tratados con diálisis debido a la falta de datos.

Insuficiencia hepática

La exposición a brivaracetam se incrementó en pacientes con enfermedad hepática crónica. Se debe considerar una dosis de inicio de 50 mg/día. Para todas las etapas de insuficiencia hepática, se recomienda una dosis máxima diaria de 150 mg dividida en 2 dosis.



Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de brivaracetam en menores de 16 años de edad.”

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

3.3.15 GYNOCANESTEN 1% CREMA VAGINAL

Expediente : 20168734

Radicado : 20191167130

Fecha : 06/10/2021

Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos con Condición Especial de Riesgo

Composición:

Clotrimazol 1,0 g crema vaginal

Forma farmacéutica: crema vaginal

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos con Condición Especial de Riesgo solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora especificar si para el tratamiento de la indicación como antimicótico vaginal de los principios activos isoconazol y clotrimazol, se requiere que un paciente realice la administración conjunta del producto en crema y en ovulo o tableta, considerando que cada uno de estos productos, en su respectiva forma farmacéutica, se encuentra incluido por separado en norma 13.3.1.0.N1 como también a la fecha hay Registros Sanitarios vigentes para cada una de las formas farmacéuticas; en los concepto dados en el Acta No. 33 de 2010 numeral 3.1.6.1, Acta No. 54 de 2010 numeral 3.1.5.3 y Acta No. 03 de 2010 numeral 2.10.4. se cita tanto en las indicaciones como posología que la administración se debe realizar por separado para cada una de las formas farmacéuticas, mencionando el uso de uno de los productos por la pareja. Los conceptos mencionados en dichas actas dan a entender que no es requisito para el tratamiento que un solo paciente utilice de forma combinada las diferentes formas farmacéuticas y que la presentación en kit solo tendría fines comerciales para el uso del producto por la pareja y por consiguiente no debería estar vinculada la combinación en un Registro Sanitario.

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

3.3.16 IMBRUVICA® TABLETAS RECUBIERTAS 420 MG

Acta No. 23 de 2021 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Expediente : 20175249
Radicado : 20191257332 / 20201252092 / 20211009138 / 20211029175 /
20211095834 / 20211211764
Fecha : 12/10/2021
Interesado : JANSSEN CILAG S.A.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 420 mg de Ibrutinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: el interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, corregir el concepto emitido mediante Acta No. 18 de 2021 SEM, numeral 3.1.5.2, en el sentido de indicar que el inserto y la información para prescribir aprobados son los allegados mediante radicado No. 20211095834, ya que el radicado 20211095013 corresponde al producto Imbruvica® 280 mg Tabletas recubiertas

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 18 de 2021 SEM, numeral 3.1.5.2, en el sentido de señalar que el inserto e IPP aprobados para el producto en mención son el Inserto CO_IBRU_FCT_PI_CCDS Aug 20_V2.2+D_es y la Información para prescribir CO_IBRU_FCT_PI_CCDS Aug 20_V2.2+D_es allegados con el radicado 20211095834.

3.3.17 ESTRECHO MARGEN TERAPEUTICO

Radicado : 20211243848
Fecha : 18/11/2021
Interesado : MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de:

- 1.1 ¿Cuáles son las características técnicas y clínicas que permitan determinar que a una molécula le corresponde la calificación de “estrecho margen terapéutico”?
- 1.2 ¿En Colombia cómo y quién garantiza la actualización oportuna y permanente de los listados de estrecho margen terapéutico permanente de acorde a los avances científicos?
- 1.3 ¿Qué una molécula esté dentro de los listados de estrecho margen terapéutico emitidos por Colombia es el único criterio para determinar en nuestro país que a una molécula le corresponde la calificación de “estrecho margen terapéutico”? Si la

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



respuesta fuera afirmativa y considerando la frecuencia de actualización de los listados, ¿Por qué no se reconoce la documentación clínica, farmacológica, técnica y a la práctica internacional para considerar una molécula como de “estrecho margen terapéutico”?

1.5 ¿Cada cuánto tiempo el Invima tiene el deber de actualizar el Listado de medicamentos de estrecho margen terapéutico?

1.6 ¿Cada cuánto tiempo el Invima en la práctica de los últimos 3 años ha actualizado el Listado de medicamentos de estrecho margen terapéutico?

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

3.4 ACLARACIONES

3.4.1 B-VIT PLUS

Expediente : 19933859
Radicado : 20211145520
Fecha : 26/07/2021
Interesado : COLMED LTDA

Composición:

Cada 2 mL de solución inyectable contiene tiamina clorhidrato (vitamina B1) 100 mg; piridoxina clorhidrato (vitamina B6) 100 mg; cianocobalamina (vitamina B12) 10 mg; lidocaína clorhidrato 30 mg.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Solicitud: El interesado solicita la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en Acta 24 de 2014 numeral 3.12.9 para el radicado 2013042638, respecto a si se debe o no declarar la lidocaína como parte de la composición del producto, considerando que el precitado concepto es contrario a lo señalado igualmente por dicha comisión en Acta 64 de 2011 numeral 3.11.1. Lo anterior, considerando que el concepto emitido en Acta 64 de 2011 numeral 3.11.1., sirvió como insumo en la obtención del registro sanitario del producto de la referencia, sin embargo, mediante Auto 2021004969 emitido por la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, solicita sea acogido concepto Acta 24 de 2014 numeral 3.12.9

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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

3.4.2 MISOPROSTOL 200 mcg

Expediente: 20156906
Radicado: 20181269781
Fecha: 28/12/2018
Interesado: Grupo Registros Sanitarios de Medicamentos con Condición Especial de Riesgo / ACME FORMULATION PVT. LTD.

Solicitud: el Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos con Condición Especial de Riesgo de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, “aclarar la norma farmacológica para el producto MISOPROSTOL 200 mcg TABLETAS (oral). Lo anterior teniendo en cuenta el concepto emitido en el Acta 10 de 2019 numeral 3.8.1. SEMNNIMB, en donde se especifican las indicaciones para el producto en cada vía de administración (Oral y Vaginal) y en donde se señala que las indicaciones para la vía oral también incluyen las relacionadas con la actividad como oxitocico, sin embargo, en las normas farmacológicas se registra únicamente en la norma 8.1.9.0.N10 – Enfermedad acido péptica, pero no aparece en la norma 12.1.0.0.N30. para las indicaciones como oxitócico, en esta última norma solo se encuentran las tabletas vaginales y tienen otro ATC.”

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

3.4.3 LEDOBOOK® 25 MG CÁPSULAS

Expediente : 20176428
Radicado : 20201021452 / 20201024359 / 20201024341 / 20201024369
Fecha : 27/07/2021
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Solicitud: El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre si el concepto emitido bajo el acta 18 de 2020 de la SEM numeral 3.1.7 respecto a los estudios de Bioequivalencia presentados por el titular para Ledobook 25 mg capsulas, aplican para las concentraciones:

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- 5 mg (rad: 20201024359)
- 10 mg (rad: 20201024341)
- 15 mg (rad: 20201024369)

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

3.4.4 TYKONIB® 400 MG TABLETAS

Expediente : 20189412
Radicado : 20201177157
Fecha : 27/07/2021
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

Solicitud: El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la comisión revisora conceptuar sobre si el concepto emitido bajo el acta 24 de 2020 de la SEM numeral 3.1.7.48 respecto a los estudios de Bioequivalencia presentados por el titular para Imatinib 400 mg tabletas, aplica para la concentración de 100 mg (rad: 20201165733).

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

3.4.5 CIPROTERONA ACETATO + ETINIL ESTRADIOL

Radicado : 20211051384 / 20211051384
Fecha : 10/11/2021
Interesado : Exeltis S A S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto del Acta 02 de 2021 numeral 3.3.6 en cuanto si para un medicamento con la combinación: ciproterona 2 mg, Etinilestradiol 0,035 mg, aprobado para la indicación de *“tratamiento del acné tipo conglobata refractario a otros tipos de tratamientos. androgenesis severa previamente diagnosticada en la mujer. síndrome de ovario poliquístico”*

- ¿Es requisito la presentación de estudios farmacocinéticos para el proceso de renovación y/o para la obtención de registro sanitario para la indicación mencionada?

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- En caso que la respuesta a la anterior pregunta sea afirmativa, por favor indicar las razones y la normativa que exige la presentación de estudios farmacéuticos para el proceso de registro o renovación de esta combinación de moléculas en su concentración de CIPROTERONA 2 mg, Etinilestradiol 0,035 mg y para la indicación mencionada.
- Confirmar si de acuerdo al nivel del riesgo sanitario, la combinación de Ciproterona 2 mg, Etinilestradiol 0,035 mg, (para la indicación: Tratamiento del acné tipo conglobata refractario a otros tipos de tratamientos. Androgenesis severa previamente diagnosticada en la mujer. Síndrome de ovario poliquístico), será incluida en el listado de actualizado de medicamentos que deben presentar estudios de Bioequivalencia (BE) junto con su comparador.
- Finalmente, por favor agradecemos se indique la fecha en la cual será publicado el listado actualizado de medicamentos que deben presentar estudios de Bioequivalencia (BE)

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

3.4.2 CIPROTERONA

Radicado : 20211240756

Fecha : 12/11/2021

Interesado : ARUNA ASESORES

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considerar la posibilidad de radicar una solicitud de renovación de un registro sanitario de un producto farmacéutico que cuenta con el principio activo CIPROTERONA, sin allegar el estudio de bioequivalencia. Por lo tanto, es viable tramitar la renovación del registro sanitario de un medicamento cuyo principio activo Ciproterona se encuentra incluido en el anexo Técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016?

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

Siendo las 16:00 del día 10 de diciembre de 2021, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEM

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEM

HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES
Miembro SEM

GUILLERMO JOSÉ PÉREZ BLANCO
Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos
Presidente SEM

Acta No. 23 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

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

