



COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS

ACTA No. 19 DE 2021

SESIÓN ORDINARIA COVID DEL 13, 14, 15 DE SEPTIEMBRE DE 2021
SESIÓN ORDINARIA COVID DEL 18, 19, 20 DE AGOSTO DE 2021

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS
 - 3.1.9 Modificación de dosificación y posología
 - 3.1.12 Inclusión / Exclusión de medicamentos vitales
 - 3.1.13 Unificaciones
 - 3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

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

Secretario de la Sala Especializada de Medicamentos
Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 18 de 2021 SEM

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



3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.9 Modificación de dosificación y posología

3.1.9.1 SEEBRI BREEZHALER

Expediente : 20058285

Radicado : 20201081541 / 20211105981

Fecha : 31/05/2021

Interesado : NOVARTIS PHARMA AG

Composición:

Cada cápsula dura con polvo para inhalación contiene 63 mcg de Glicopirronio Bromuro equivalente a 50 mcg de Glicopirronio base

Forma farmacéutica: capsula dura

Indicaciones:

Seebri breezhaler está indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento que se administra una vez al día para el alivio de los síntomas de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (epoc).

Contraindicaciones

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al glicopirronio o a cualquiera de los excipientes de la formulación.

Advertencias y precauciones:

No destinado al tratamiento de episodios agudos

Seebri breezhaler es un tratamiento de mantenimiento a largo plazo que se administra una vez al día y no está indicado para el tratamiento inicial de los episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como terapia de rescate.

Hipersensibilidad: se han notificado reacciones de hipersensibilidad inmediatamente después de la administración de seebri breezhaler. Si se manifiestan signos indicativos de reacciones alérgicas, especialmente angioedemas (lo cual incluye dificultad para respirar o ingerir, hinchazón de lengua, labios y rostro), urticaria o erupción cutánea, se debe retirar de inmediato seebri breezhaler e instituir un tratamiento alternativo.

Broncospasmo paradójico: al igual que sucede con otras terapias inhalatorias, la administración de seebri breezhaler puede provocar un broncoespasmo paradójico que puede ser mortal. En caso de broncoespasmo paradójico, hay que retirar el medicamento de inmediato e instituir un tratamiento alternativo.

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



Efectos anticolinérgicos: como otros anticolinérgicos, seebri breezhaler debe utilizarse con cautela en los pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o con retención urinaria. Se debe asesorar a los pacientes sobre los signos y síntomas de dicho glaucoma y hay que pedirles que dejen de utilizar seebri breezhaler y que se pongan en contacto con el médico de inmediato cuando aparezcan tales signos y síntomas.

Pacientes con disfunción renal grave: en los pacientes con disfunción renal grave (tasa de filtración glomerular estimada inferior a 30 ml/min/1,73m²) o con nefropatía terminal que necesitan diálisis, seebri breezhaler debe utilizarse solamente si los beneficios esperados justifican los posibles riesgos.

Posología y administración:

Población destinataria general: la posología recomendada de seebri breezhaler es la inhalación diaria del contenido de una cápsula de 50 µg usando el inhalador de seebri breezhaler.

Poblaciones especiales:

Disfunción renal: en los pacientes con disfunción renal leve o moderada, se puede administrar la dosis recomendada de seebri breezhaler. En los pacientes con disfunción renal grave o con nefropatía terminal que necesitan diálisis, seebri breezhaler se utilizará solamente si los beneficios previstos justifican los posibles riesgos.

Disfunción hepática: no se han realizado estudios específicos en pacientes con disfunción hepática. Seebri breezhaler se elimina principalmente por vía renal, de modo que no cabe esperar un aumento importante de la exposición en tales pacientes. No es preciso ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática.

Pacientes geriátricos: en los pacientes de 75 años de edad y mayores, se puede administrar la dosis recomendada de seebri breezhaler.

Pacientes pediátricos: seebri breezhaler no debe utilizarse en los pacientes menores de 18 años.

Modo de administración

Las cápsulas de seebri breezhaler deben administrarse solo por vía inhalatoria oral, usando únicamente el inhalador de seebri breezhaler. Las cápsulas de seebri breezhaler no deben ingerirse.

Se recomienda administrar seebri breezhaler una vez al día (u.v.d.), siempre a la misma hora. Si se olvida una dosis, debe administrarse la dosis siguiente cuanto antes. Se debe indicar a los pacientes que no tomen más de una dosis al día. Las cápsulas de seebri breezhaler deben conservarse siempre dentro de los blísteres para protegerlas de la humedad y solo deben extraerse inmediatamente antes de usarlas.

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



Al prescribir seebri breezhaler, se debe enseñar a los pacientes a utilizar correctamente el inhalador. Cuando no se observe una mejoría en la respiración, hay que preguntar al paciente si está ingiriendo el medicamento en vez de inhalarlo.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020011941 emitido mediante Acta No. 08 de 2020 SEM numeral 3.1 9.3, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación y grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Información para prescribir versión NPI fecha de distribución 11 de febrero de 2020

Nueva dosificación y grupo etario

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Posología

Población destinataria general

La posología recomendada de Seebri Breezhaler es una inhalación diaria del contenido de una cápsula de 50 µg usando el inhalador de Seebri Breezhaler.

Poblaciones especiales Disfunción renal

En los pacientes con disfunción renal leve o moderada, se puede administrar la dosis recomendada de Seebri Breezhaler. En los pacientes con disfunción renal severa o insuficiencia renal terminal que requieren diálisis, solo se debe usar Seebri Breezhaler si los beneficios previstos compensan el riesgo.

Disfunción hepática

No se han realizado estudios específicos en pacientes con disfunción hepática. Seebri Breezhaler se elimina principalmente por vía renal, de modo que no cabe esperar un aumento importante de la exposición en tales pacientes. No es preciso ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No debe utilizarse Seebri Breezhaler en pacientes menores de 18 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 75 años)

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



En los pacientes mayores de 75 años se puede administrar la dosis recomendada de Seebri Breezhaler.

Modo de administración

Las cápsulas de Seebri Breezhaler deben administrarse solo por vía inhalatoria oral y usando únicamente el inhalador de Seebri Breezhaler. Las cápsulas de Seebri Breezhaler no deben ingerirse.

Seebri Breezhaler se debe administrar una vez al día, a la misma hora todos los días. Si se omite una dosis, debe administrarse la dosis siguiente cuanto antes. Se debe avisar a los pacientes de que no inhalen más de una cápsula en un mismo día.

Las cápsulas de Seebri Breezhaler deben conservarse siempre en el blíster para protegerlas de la humedad y extraerse únicamente JUSTO ANTES DE USARSE.

Al prescribir Seebri Breezhaler se debe enseñar a los pacientes a utilizar correctamente el inhalador. Cuando no se observe una mejoría en la respiración, hay que preguntar al paciente si está ingiriendo el medicamento en vez de inhalarlo.

Nuevas precauciones o advertencias

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

No destinado al tratamiento de episodios agudos

Seebri Breezhaler es un tratamiento de mantenimiento a largo plazo que se administra una vez al día, y no está indicado para el tratamiento de los episodios agudos de broncoespasmo; es decir, como tratamiento de rescate.

Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad inmediata con la administración de Seebri 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 Seebri Breezhaler y sustituirlo por otro.

Broncoespasmo paradójico

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

Acta No. 19 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 Seebri Breezhaler y sustituirlo por otro.

Efecto anticolinérgico

Como sucede con otros anticolinérgicos, Seebri 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 Seebri 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 Seebri Breezhaler si los beneficios previstos compensan el riesgo.

Pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular

Los pacientes con cardiopatía isquémica inestable, insuficiencia ventricular izquierda, antecedentes de infarto de miocardio, arritmia (excluyendo fibrilación atrial estable crónica), antecedentes de síndrome de QT largo o aquellos con prolongación del intervalo QTc (>450 ms para hombres o >470 ms para mujeres) (método Fridericia), se excluyeron de los ensayos clínicos, y por lo tanto, la experiencia en este grupo de pacientes es limitada. El glicopirronio debe utilizarse con precaución en este grupo de pacientes.

Nuevas Reacciones Adversas

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil toxicológico

La seguridad y la tolerabilidad de Seebri Breezhaler en la dosis recomendada de 50 µg una vez al día se evaluaron en 1353 pacientes con EPOC, de los que 842 recibieron tratamiento durante al menos 26 semanas y 351, durante al menos 52 semanas.

El perfil toxicológico está caracterizado por síntomas relacionados con los efectos anticolinérgicos. Entre las reacciones adversas relacionadas con la tolerabilidad local figuran la irritación de garganta, la nasofaringitis, la rinitis y la sinusitis.

Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos

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



Las reacciones adversas notificadas durante los seis primeros meses del conjunto de dos ensayos clínicos pivotaes de fase III, de 6 y 12 meses de duración, respectivamente, se citan por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA (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 $< 1/10$); e infrecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$).

Tabla 1. Reacciones adversas de la base de datos agrupados de seguridad en la EPOC

Reacciones adversas	Bromuro de glicopirronio (50 µg una vez al día) n = 1075 N (%)	Placebo n = 535 N (%)	Categoría de frecuencia
Trastornos gastrointestinales			
- Boca seca	26 (2,4)	6 (1,1)	Frecuente
- Gastroenteritis	15 (1,4)	5 (0,9)	Frecuente
- Dispepsia	8 (0,7)	2 (0,4)	Infrecuente
- Caries dental	4 (0,4)	0 (0)	Infrecuente
Trastornos psiquiátricos			
- Insomnio	11 (1,0)	4 (0,8)	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
- Dolor en una extremidad	10 (0,9)	1 (0,2)	Infrecuente
- Dolor torácico musculoesquelético	8 (0,7)	3 (0,6)	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
- Erupción	10 (0,9)	2 (0,4)	Infrecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
- Fatiga	9 (0,8)	3 (0,6)	Infrecuente
- Astenia	8 (0,7)	2 (0,4)	Infrecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
- Congestión sinusal	8 (0,7)	2 (0,4)	Infrecuente
- Tos productiva	7 (0,7)	1 (0,2)	Infrecuente
- Tos productiva	6 (0,6)	1 (0,2)	Infrecuente
- Irritación de garganta	3 (0,3)	1 (0,2)	Infrecuente
- Epistaxis			
Infecciones e infestaciones			
- Rinitis	8 (0,7)	2 (0,4)	Infrecuente



Reacciones adversas	Bromuro de glicopirronio (50 µg una vez al día) n = 1075 N (%)	Placebo n = 535 N (%)	Categoría de frecuencia
- Cistitis	3 (0,3)	0 (0)	Infrecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
- Hiperglucemia	8 (0,7)	2 (0,4)	Infrecuente
Trastornos renales y urinarios			
- Disuria	7 (0,7)	1 (0,2)	Infrecuente
- Retención urinaria	2 (0,2)	0 (0)	Infrecuente
Trastornos cardíacos			
- Fibrilación auricular	6 (0,6)	0 (0)	Infrecuente
- Palpitaciones	2 (0,2)	0 (0)	Infrecuente
Trastornos del sistema nervioso			
- Hipoestesia	6 (0,6)	0 (0)	Infrecuente

En el estudio de 12 meses de duración, las siguientes reacciones adversas fueron más frecuentes con Seebri Breezhaler que con el placebo: nasofaringitis (9,0% y 5,6%), vómitos (1,3% y 0,7%), dolor musculoesquelético (1,1% y 0,7%), cervicalgia (1,3% y 0,7%) y diabetes (0,8% y 0%).

Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Desde la comercialización de Seebri Breezhaler se han notificado las reacciones adversas que se indican a continuación. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia y por ello se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se clasifican por orden decreciente de gravedad.

Tabla 2. Reacciones adversas de notificaciones espontáneas (de frecuencia desconocida)

Trastornos del sistema inmunitario
Angioedema; hipersensibilidad
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Broncoespasmo paradójico; disfonía
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Prurito



Descripción de determinadas reacciones adversas

La reacción adversa anticolinérgica más frecuente fue la boca seca. La mayoría de los casos de boca seca se consideraron presuntamente relacionados con el medicamento y eran leves; ninguno de ellos fue severo. Los casos de erupción fueron infrecuentes y generalmente leves.

Poblaciones especiales

En los pacientes ancianos mayores de 75 años se observó una mayor frecuencia de infecciones del tracto urinario y de cefalea con Seebri Breezhaler que con el placebo (3,0% y 1,5%; y 2,3% y 0%, respectivamente).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que se acoge al concepto emitido en el Acta No. 08 de (2020), numeral 3.1.9.3., en el sentido de incluir en advertencias y precauciones el texto: “Pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular; los pacientes con cardiopatía isquémica inestable, insuficiencia ventricular izquierda, antecedentes de infarto de miocardio, arritmia (excluyendo fibrilación atrial estable crónica), antecedentes de síndrome de QT largo o aquellos con prolongación del intervalo QTc (>450 ms para hombres o >470 ms para mujeres) (método Fridericia), se excluyeron de los ensayos clínicos, y por lo tanto, la experiencia en este grupo de pacientes es limitada. El glicopirronio debe utilizarse con precaución en este grupo de pacientes”, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos:

- **Modificación de dosificación y grupo etario**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Información para prescribir versión NPI fecha de distribución 11 de febrero de 2020**

Nueva dosificación y grupo etario

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Posología

Población destinataria general

La posología recomendada de Seebri Breezhaler es una inhalación diaria del contenido de una cápsula de 50 µg usando el inhalador de Seebri Breezhaler.

Poblaciones especiales Disfunción renal

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



En los pacientes con disfunción renal leve o moderada, se puede administrar la dosis recomendada de Seebri Breezhaler. En los pacientes con disfunción renal severa o insuficiencia renal terminal que requieren diálisis, solo se debe usar Seebri Breezhaler si los beneficios previstos compensan el riesgo.

Disfunción hepática

No se han realizado estudios específicos en pacientes con disfunción hepática. Seebri Breezhaler se elimina principalmente por vía renal, de modo que no cabe esperar un aumento importante de la exposición en tales pacientes. No es preciso ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No debe utilizarse Seebri Breezhaler en pacientes menores de 18 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 75 años)

En los pacientes mayores de 75 años se puede administrar la dosis recomendada de Seebri Breezhaler.

Modo de administración

Las cápsulas de Seebri Breezhaler deben administrarse solo por vía inhalatoria oral y usando únicamente el inhalador de Seebri Breezhaler. Las cápsulas de Seebri Breezhaler no deben ingerirse.

Seebri Breezhaler se debe administrar una vez al día, a la misma hora todos los días. Si se omite una dosis, debe administrarse la dosis siguiente cuanto antes. Se debe avisar a los pacientes de que no inhalen más de una cápsula en un mismo día.

Las cápsulas de Seebri Breezhaler deben conservarse siempre en el blíster para protegerlas de la humedad y extraerse únicamente JUSTO ANTES DE USARSE.

Al prescribir Seebri Breezhaler se debe enseñar a los pacientes a utilizar correctamente el inhalador. Cuando no se observe una mejoría en la respiración, hay que preguntar al paciente si está ingiriendo el medicamento en vez de inhalarlo.

Nuevas precauciones o advertencias

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

No destinado al tratamiento de episodios agudos

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



Seebri Breezhaler es un tratamiento de mantenimiento a largo plazo que se administra una vez al día, y no está indicado para el tratamiento de los episodios agudos de broncoespasmo; es decir, como tratamiento de rescate.

Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad inmediata con la administración de Seebri 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 Seebri Breezhaler y sustituirlo por otro.

Broncoespasmo paradójico

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

Efecto anticolinérgico

Como sucede con otros anticolinérgicos, Seebri 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 Seebri 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 Seebri Breezhaler si los beneficios previstos compensan el riesgo.

Pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular

Los pacientes con cardiopatía isquémica inestable, insuficiencia ventricular izquierda, antecedentes de infarto de miocardio, arritmia (excluyendo fibrilación atrial estable crónica), antecedentes de síndrome de QT largo o aquellos con prolongación del intervalo QTc (>450 ms para hombres o >470 ms para mujeres) (método Fridericia), se excluyeron de los ensayos clínicos, y por lo tanto, la experiencia en



este grupo de pacientes es limitada. El glicopirronio debe utilizarse con precaución en este grupo de pacientes.

Nuevas Reacciones Adversas

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil toxicológico

La seguridad y la tolerabilidad de Seebri Breezhaler en la dosis recomendada de 50 µg una vez al día se evaluaron en 1353 pacientes con EPOC, de los que 842 recibieron tratamiento durante al menos 26 semanas y 351, durante al menos 52 semanas.

El perfil toxicológico está caracterizado por síntomas relacionados con los efectos anticolinérgicos. Entre las reacciones adversas relacionadas con la tolerabilidad local figuran la irritación de garganta, la nasofaringitis, la rinitis y la sinusitis.

Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas notificadas durante los seis primeros meses del conjunto de dos ensayos clínicos pivotaes de fase III, de 6 y 12 meses de duración, respectivamente, se citan por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA (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 $< 1/10$); e infrecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$).

Tabla 1. Reacciones adversas de la base de datos agrupados de seguridad en la EPOC



Reacciones adversas	Bromuro de glicopirronio (50 µg una vez al día) n = 1075 N (%)	Placebo n = 535 N (%)	Categoría de frecuencia
Trastornos gastrointestinales			
- Boca seca	26 (2,4)	6 (1,1)	Frecuente
- Gastroenteritis	15 (1,4)	5 (0,9)	Frecuente
- Dispepsia	8 (0,7)	2 (0,4)	Infrecuente
- Caries dental	4 (0,4)	0 (0)	Infrecuente
Trastornos psiquiátricos			
- Insomnio	11 (1,0)	4 (0,8)	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
- Dolor en una extremidad	10 (0,9)	1 (0,2)	Infrecuente
- Dolor torácico musculoesquelético	8 (0,7)	3 (0,6)	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
- Erupción	10 (0,9)	2 (0,4)	Infrecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
- Fatiga	9 (0,8)	3 (0,6)	Infrecuente
- Astenia	8 (0,7)	2 (0,4)	Infrecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
- Congestión sinusal	8 (0,7)	2 (0,4)	Infrecuente
- Tos productiva	7 (0,7)	1 (0,2)	Infrecuente
- Irritación de garganta	6 (0,6)	1 (0,2)	Infrecuente
- Epistaxis	3 (0,3)	1 (0,2)	Infrecuente
Infecciones e infestaciones			
- Rinitis	8 (0,7)	2 (0,4)	Infrecuente
Reacciones adversas			
- Cistitis	3 (0,3)	0 (0)	Infrecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
- Hiperglucemia	8 (0,7)	2 (0,4)	Infrecuente
Trastornos renales y urinarios			
- Disuria	7 (0,7)	1 (0,2)	Infrecuente
- Retención urinaria	2 (0,2)	0 (0)	Infrecuente
Trastornos cardíacos			
- Fibrilación auricular	6 (0,6)	0 (0)	Infrecuente
- Palpitaciones	2 (0,2)	0 (0)	Infrecuente
Trastornos del sistema nervioso			
- Hipoestesia	6 (0,6)	0 (0)	Infrecuente

En el estudio de 12 meses de duración, las siguientes reacciones adversas fueron más frecuentes con Seebri Breezhaler que con el placebo: nasofaringitis (9,0% y

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



5,6%), vómitos (1,3% y 0,7%), dolor musculoesquelético (1,1% y 0,7%), cervicalgia (1,3% y 0,7%) y diabetes (0,8% y 0%).

Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Desde la comercialización de Seebri Breezhaler se han notificado las reacciones adversas que se indican a continuación. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia y por ello se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se clasifican por orden decreciente de gravedad.

Tabla 2. Reacciones adversas de notificaciones espontáneas (de frecuencia desconocida)

Trastornos del sistema inmunitario

Angioedema; hipersensibilidad

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Broncoespasmo paradójico; disfonía

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Prurito

Descripción de determinadas reacciones adversas

La reacción adversa anticolinérgica más frecuente fue la boca seca. La mayoría de los casos de boca seca se consideraron presuntamente relacionados con el medicamento y eran leves; ninguno de ellos fue severo. Los casos de erupción fueron infrecuentes y generalmente leves.

Poblaciones especiales

En los pacientes ancianos mayores de 75 años se observó una mayor frecuencia de infecciones del tracto urinario y de cefalea con Seebri Breezhaler que con el placebo (3,0% y 1,5%; y 2,3% y 0%, respectivamente).

Finalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir versión NPI fecha de distribución 11 de febrero de 2020.

3.1.9.2 AMLODIPINO TABLETAS POR 10 MG

Acta No. 19 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

Expediente : 55894
Radicado : 20211126325
Fecha : 29/06/2021
Interesado : GENFAR S.A.

Composición:
cada tableta contiene amlodipino besilato equivalente a amlodipino base 10mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones

Tratamiento de hipertensión esencial.

Angina de pecho crónica estable (angina de esfuerzo) y angina de pecho vaso espástica.

Contraindicaciones

· Después de la administración concomitante de inductores del cyp3a4, la concentración plasmática de amlodipino puede variar. Por lo anterior, la presión arterial debe ser monitoreada y la regulación de la dosis considerada durante y después de la medicación concomitante, particularmente con inductores fuertes del cyp3a4 (por ejemplo rifampicina)

· Un estudio clínico evidenció que el amlodipino se transfiere a la leche materna. La decisión sobre continuar o interrumpir la lactancia materna, o continuar vs interrumpir el tratamiento con AMLODIPINO DEBE HACERSE TENIENDO EN CUENTA EL RIESGO beneficio de la lactancia para el niño y del tratamiento con amlodipino para la madre"

El uso de amlodipina denk 10 mg está prohibido en pacientes que padecen:

- hipersensibilidad a las dihidropiridinas, a la amlodipina o a cualquier otro ingrediente de este medicamento.

Precauciones: amlodipina denk 10 mg debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave que requiere diálisis, debido a que este medicamento no es dializable por su alto grado de unión a proteínas en plasma.

Advertencias: niños y adolescentes

Debido a que la información disponible acerca del uso de este medicamento en niños y adolescentes es limitada, el uso de amlodipina no está permitido para este grupo de pacientes.

Embarazo y lactancia

Acta No. 19 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





No se dispone de información adecuada acerca del uso de este medicamento durante el embarazo. Estudios en animales mostraron toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo potencial para humanos. No debe tomarse amlodipina durante el embarazo, a no ser que el beneficio terapéutico supere claramente los posibles riesgos del tratamiento.

Mientras estén bajo tratamiento con amlodipina 10 mg, las mujeres no deben dar el pecho debido a que no se sabe con exactitud si el ingrediente activo pasa a la leche materna.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

El tratamiento con este fármaco requiere controles médicos regulares.

Diferentes reacciones en individuos pueden alterar la reactividad hasta tal grado que podría verse alterada la capacidad para conducir vehículos, operar maquinaria o trabajar sin sujeción segura. Esto aplica, sobre todo, al comienzo del tratamiento, en caso de aumento de dosis, cambio de medicación al igual que en combinación con la toma de alcohol.

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 y grupo etario
- Modificación de vía de Administración
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Modificación de condición de venta
- Inserto Versión CO_AMLODIPINO_TAB_5MG & 10MG_PIL_L. Fecha de revisión 18 de junio 2021
- Información para prescribir versión CO_AMLODIPINO_TAB_10MG_PI_L. Fecha de revisión 18 de junio 2021

Nueva dosificación / grupo etario

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Amlodipino 10 mg debe tragarse con suficiente líquido (por ejemplo, un vaso de agua) con o entre las comidas. Será el médico tratante quien decidirá sobre la duración del tratamiento.

Vía de Administración: Oral.

Dosificación y Grupo Etario: Salvo otra prescripción médica, la dosis usual es:

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



En Hipertensión:

La dosis usual diaria son 5 mg de amlodipino una vez al día. No debe excederse la dosis máxima diaria de 10 mg de amlodipino.

Trastornos de la circulación de las arterias coronarias (angina de pecho crónica estable, angina de esfuerzo, angina de pecho vaso espástica)

Los adultos deben ingerir 5 mg de amlodipino una vez al día. Si fuera necesario, el médico puede elevar la dosis a 10 mg de amlodipino al día. No debe excederse la dosis máxima diaria de 10 mg de amlodipino.

Dosis máxima diaria:

Los estudios de investigación que se han realizado hasta el momento han mostrado que el incremento de la dosis a más de 10 mg de amlodipino no lleva a una mejoría en el efecto terapéutico. Es más, en dosis de 15-20 mg de amlodipino al día, las incidencias de efectos secundarios con los que debe contarse son absolutamente inaceptables.

Pacientes de edad avanzada:

El tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas pico de amlodipino es similar en pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes. En los pacientes ancianos, la eliminación del amlodipino tiende a disminuir, lo que resulta en incrementos en el área bajo la curva (ABC) y en la vida media de eliminación. En pacientes con insuficiencia cardíaca, el ABC y la vida media de eliminación correspondían a lo esperado en el grupo respectivo de edad. El amlodipino usado en dosis similares en pacientes de edad avanzada o pacientes jóvenes es igualmente bien tolerada. De aquí que se recomienden los regímenes de dosificación normales en pacientes de edad avanzada.

Niños y adolescentes:

Debido a que la información disponible acerca del uso de este medicamento en niños y adolescentes es limitada, el uso de amlodipino no está permitido para este grupo de pacientes.

Nueva vía de Administración

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Amlodipino 10 mg debe tragarse con suficiente líquido (por ejemplo, un vaso de agua) con o entre las comidas.

Sera el médico tratante quien decidirá sobre la duración del tratamiento.

Acta No. 19 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: Salvo otra prescripción médica, la dosis usual es:

En Hipertensión:

La dosis usual diaria son 5 mg de amlodipino una vez al día. No debe excederse la dosis máxima diaria de 10 mg de amlodipino.

Trastornos de la circulación de las arterias coronarias (angina de pecho crónica estable, angina de esfuerzo, angina de pecho vaso espástica)

Los adultos deben ingerir 5 mg de amlodipino una vez al día. Si fuera necesario, el médico puede elevar la dosis a 10 mg de amlodipino al día. No debe excederse la dosis máxima diaria de 10 mg de amlodipino.

Dosis máxima diaria:

Los estudios de investigación que se han realizado hasta el momento han mostrado que el incremento de la dosis a más de 10 mg de amlodipino no lleva a una mejoría en el efecto terapéutico. Es más, en dosis de 15-20 mg de amlodipino al día, las incidencias de efectos secundarios con los que debe contarse son absolutamente inaceptables.

Pacientes de edad avanzada:

El tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas pico de amlodipino es similar en pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes. En los pacientes ancianos, la eliminación del amlodipino tiende a disminuir, lo que resulta en incrementos en el área bajo la curva (ABC) y en la vida media de eliminación. En pacientes con insuficiencia cardíaca, el ABC y la vida media de eliminación correspondían a lo esperado en el grupo respectivo de edad. El amlodipino usado en dosis similares en pacientes de edad avanzada o pacientes jóvenes es igualmente bien tolerada. De aquí que se recomienden los regímenes de dosificación normales en pacientes de edad avanzada.

Niños y adolescentes:

Debido a que la información disponible acerca del uso de este medicamento en niños y adolescentes es limitada, el uso de amlodipino no está permitido para este grupo de pacientes.

Nuevas contraindicaciones

El uso de Amlodipino 10 mg está prohibido en pacientes que padecen:

- Hipersensibilidad a las dihidropiridinas, al amlodipino o a cualquier otro ingrediente de este medicamento.

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



Nuevas precauciones o advertencias

PRECAUCIONES:

Amlodipino 10 mg debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave que requiere diálisis, debido a que este medicamento no es dializable por su alto grado de unión a proteínas en plasma.

ADVERTENCIAS:

Niños y adolescentes

Debido a que la información disponible acerca del uso de este medicamento en niños y adolescentes es limitada, el uso de amlodipina no está permitido para este grupo de pacientes.

Embarazo y lactancia

No se dispone de información adecuada acerca del uso de este medicamento durante el embarazo. Estudios en animales mostraron toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo potencial para humanos. No debe tomarse amlodipina durante el embarazo, a no ser que el beneficio terapéutico supere claramente los posibles riesgos del tratamiento.

Mientras estén bajo tratamiento con Amlodipino 10 mg, las mujeres no deben dar el pecho debido a que no se sabe con exactitud si el ingrediente activo pasa a la leche materna.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

El tratamiento con este fármaco requiere controles médicos regulares.

Diferentes reacciones en individuos pueden alterar la reactividad hasta tal grado que podría verse alterada la capacidad para conducir vehículos, operar maquinaria o trabajar sin sujeción segura. Esto aplica, sobre todo, al comienzo del tratamiento, en caso de aumento de dosis, cambio de medicación al igual que en combinación con la toma de alcohol.

Nuevas Reacciones Adversas

EFFECTOS ADVERSOS

El amlodipino es bien tolerado. En estudios clínicos controlados, usando placebo que incluyeron pacientes con hipertensión o angina, los efectos secundarios más comúnmente observados fueron: cefalea, edema, fatiga, somnolencia, náuseas, dolor abdominal, bochorno, palpitaciones y mareos.

Otros efectos adversos con poca frecuencia una vez

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



que el medicamento salió al mercado incluyen prurito, rash, disnea, astenia, calambres musculares y dispepsia. Al igual que lo que sucede con otros calcioantagonistas, se han comunicado en raras ocasiones los siguientes eventos adversos que no pueden distinguirse de la historia natural de la enfermedad principal; infarto del miocardio y dolor torácico.

Alteraciones del sistema sanguíneo y linfático:

Muy raro: Leucopenia, trombocitopenia.

Alteraciones del sistema inmunológico:

Muy raro: Reacciones alérgicas

Alteraciones metabólicas y nutricionales:

Muy raro: hiperglicemia

Alteraciones psicológicas.

Poco común: Insomnio, cambios en el estado de ánimo

Trastornos del sistema nervioso:

Común: somnolencia, mareo, dolores de cabeza (particularmente al comienzo del tratamiento)

Poco común: tremor, alteraciones del gusto, síncope, hipoestesia, parestesia

Muy raro: tensión muscular incrementada, neuropatía periférica

Problemas Oftálmicos:

Poco común (no siempre se ha podido determinar una relación causal).

Enfermedad funcional de oído u oído interior:

Poco común: tinnitus (zumbido en el oído).

Trastornos cardíacos:

Común: Taquicardia, palpitaciones. Al comienzo del tratamiento pueden presentarse episodios de angina de pecho y en pacientes que sufren de angina de pecho la amlodipina puede incrementar la frecuencia, duración y gravedad de estos episodios.

Muy raro: infarto miocardio. Al igual que con otros derivados de dihidropiridinas más antiguos, se han reportado muy raros casos de arritmias (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación arterial). Sin embargo, estos no pudieron ser distinguidos del transcurso natural de la enfermedad subyacente.

Trastornos vasculares:

Común: Enrojecimiento con sensación de calor, particularmente en la cara (eritema, eritromelalgia)

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



Poco común: Tensión arterial baja (hipotensión)

Muy raro: Vasculitis

Disfunción respiratoria: Poco común: Disnea, rinitis;

Muy raro: Tos

Trastornos gastrointestinales:

Común: Dolor de barriga, náuseas

Poco común: Vómito, sensación de saciedad, diarrea, indigestión, sequedad de la boca.

Muy raro: Pancreatitis, gastritis, hiperplasia gingival

Disfunción del hígado o de la vesícula biliar

Muy raro: Hepatitis, aumento de transaminasas asociado con ictero en caso de colestasis intrahepática.

Requiere hospitalización debido a la gravedad de las alteraciones hepáticas (la relación causal no es definitiva)

Alteraciones de la piel y de la hipodermis:

Poco común: Alopecia, purpura, decoloración de la piel, respiración aumentada, prurito, exantema

Muy raro: Angioedema, síndrome de Stevens-Johnson, urticaria

Alteraciones de la piel y del tejido conectivo:

Poco común: Artralgia, mialgia, espasmos musculares, dolor de espalda

Disfunción renal y del tracto urinario inferior:

Poco común: Alteraciones de la micción, nicturia, más frecuentes ganas urgentes de orinar

Trastornos generales:

Común: Edema periférico, cansancio

Poco común: Dolor de pecho que, sin embargo, no puede ser distinguido del transcurso natural de la enfermedad subyacente. Sensación de debilidad, dolor, malestar, aumento y pérdida de peso.

Nuevas Interacciones

INTERACCIONES MEDICAMENTOS Y OTRO GÉNERO

Deben observarse las siguientes interacciones entre este medicamento y otras especialidades farmacéuticas:

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



El efecto hipotensivo de Amlodipino 10 mg puede verse potenciado por otros antihipertensivos o antidepresivos tricíclicos. La coadministración de nitratos puede aumentar el efecto sobre la tensión sanguínea y el pulso.

Aquellos pacientes que reciben Amlodipino 10 mg junto con un beta bloqueador deben ser monitoreados estrictamente, debido a que puede potenciarse el efecto antihipertensivo. Se sabe que una insuficiencia cardíaca puede deteriorar al estar uno sometido a tratamiento con beta bloqueadores. Estudios clínicos no demostraron ningún deterioro en la fuerza de contracción cardíaca (efecto inotrópico negativo) bajo tratamiento con Amlodipino 10 mg. Sin embargo, debe tenerse especial precaución en pacientes con función cardíaca reducida a los cuales se les administra Amlodipino 10 mg y beta bloqueadores concomitantemente.

Ciertos fármacos del grupo de los antagonistas del calcio pueden potenciar el efecto de activación muscular (efecto inotrópico negativo) de medicamentos usados en el tratamiento de arritmias, tales como amiodarona y quinidina. Debido a que la información disponible acerca del uso de Amlodipino 10 mg es limitada en este momento, estos pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente.

El amlodipino ha sido administrado con seguridad con diuréticos tiazídicos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, nitroglicerina sublingual, antiinflamatorios no esteroides, antibióticos e hipoglucemiantes orales.

Estudios especiales han indicado que la coadministración de amlodipino con digoxina no altera los niveles séricos de Digoxina o su depuración renal, en voluntarios normales y que la coadministración de Cimetidina no altera la farmacocinética del amlodipino.

Los datos obtenidos de estudios in vitro con plasma humano indican que el amlodipino no tiene efecto en la unión a proteínas de las drogas estudiadas (digoxina, fenitoína, warfarina o indometacina).

En voluntarios sanos del sexo masculino, la coadministración de amlodipino no modificó significativamente el efecto de la warfarina sobre el tiempo de protrombina.

Nueva condición de venta: Bajo prescripción médica.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda:

- 1. En el apartado de posología debe completar la información con respecto a poblaciones especiales: Pacientes con insuficiencia hepática**

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



2. En el apartado de precauciones y advertencias debe incluir lo siguiente:

- Puede presentarse hipotensión sintomática, en particular con estenosis aórtica grave; debido al inicio gradual de la acción, es poco probable que se produzca hipotensión aguda.
- Se puede desarrollar un empeoramiento de la angina y el infarto agudo de miocardio (IM) después de iniciar o aumentar la dosis, en particular en casos de EAC obstructiva grave.
- Este principio activo se metaboliza ampliamente por el hígado y la vida media de eliminación plasmática es de 56 horas en pacientes con insuficiencia hepática; ajustar la dosis lentamente cuando se trate a pacientes con insuficiencia hepática grave.
- Se debe tratar con precaución a los pacientes con insuficiencia cardíaca. En un estudio a largo plazo, controlado con placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (clases III y IV de la NYHA) la incidencia notificada de edema pulmonar fue mayor en el grupo tratado con amlodipino que en el grupo placebo (ver sección 5.1). Los antagonistas de los canales del calcio, incluyendo amlodipino, se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y la mortalidad.

3. Aceptar el texto propuesto en: vía de administración, reacciones adversas, interacciones y condición de venta.

4. Ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.1.9.3 AVELOX® IV SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 MG/250 ML

Expediente : 19924029
Radicado : 20211104822
Fecha : 28/05/2021
Interesado : BAYER A.G.

Composición:

Cada 100ml de solución inyectable contiene moxifloxacino clorhidrato equivalente a moxifloxacino 160mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

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



Indicaciones:

Tratamiento de adultos (mayores de 18 años) con infecciones del tracto respiratorio superior e inferior como: sinusitis agudas, exacerbaciones agudas de bronquitis crónica y neumonía adquirida en la comunidad. Infecciones cutáneas y tejidos blandos; infecciones intraabdominales complicadas, incluidas infecciones polimicrobianas como las de los abscesos.

Contraindicaciones

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a moxifloxacino u otras quinolonas o a cualquiera de los excipientes.

Embarazo y lactancia.

Nuevas advertencias y precauciones especiales de empleo:

A veces, la hipersensibilidad y las reacciones alérgicas ocurren ya después de la primera administración y se deben informar inmediatamente al médico.

En muy raras ocasiones, las reacciones anafilácticas pueden evolucionar hasta un choque potencialmente mortal, en algunos casos después de la primera administración. En estos casos se tiene que interrumpir el tratamiento con avelox, se requerirá tratamiento médico (p. Ej., tratamiento del choque).

Se ha demostrado que avelox prolonga el intervalo qt del electrocardiograma de algunos pacientes. Las mujeres tienden a tener un intervalo qtc basal más largo en comparación con los hombres, por tanto, las mujeres pueden ser más sensibles a los medicamentos que prolongan el intervalo qtc. Los pacientes ancianos también pueden ser más sensibles a los efectos asociados al fármaco en el intervalo qt. Como la magnitud de la prolongación del intervalo qt puede aumentar con concentraciones crecientes del fármaco, no deben excederse la dosis ni la velocidad de infusión recomendadas (400 mg en 60 minutos). Sin embargo, en pacientes con neumonía no se ha observado correlación entre las concentraciones plasmáticas de moxifloxacino y la prolongación del intervalo qtc. La prolongación del qt puede ocasionar un riesgo aumentado de arritmias ventriculares, incluyendo taquicardia helicoidal. En estudios clínicos con más de 9.000 pacientes tratados con avelox no hubo morbilidad cardiovascular atribuible a la prolongación del intervalo qtc; sin embargo, algunos trastornos predisponentes pueden aumentar el riesgo de arritmias ventriculares.

Por tanto, debido a la falta de experiencia clínica con el fármaco, debe evitarse el tratamiento con avelox en estas poblaciones de pacientes:

- en pacientes con prolongación conocida del intervalo qt
- en pacientes con hipopotasemia no corregida
- en pacientes en tratamiento con antiarrítmicos de clases Ia (p. Ej., quinidina, procainamida) o III (p. Ej., amiodarona, sotalol).

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



Avelox debe usarse con precaución pues no puede excluirse un efecto aditivo de moxifloxacino en el intervalo qt para las condiciones siguientes:

- en pacientes tratados concomitantemente con fármacos que prolongan el intervalo qt como cisaprida, eritromicina, antipsicóticos y antidepresivos tricíclicos
- en pacientes con trastornos proarrítmicos activos, como bradicardia clínicamente significativa, isquemia miocárdica aguda
- en pacientes con cirrosis hepática, pues no puede excluirse la prolongación preexistente del qt en estos pacientes
- en pacientes ancianos y mujeres, quienes pueden ser más sensibles a fármacos que prolongan el qtc.

Se han reportado casos de hepatitis fulminante con avelox que puede ocasionar insuficiencia hepática (incluyendo casos mortales). Se debe aconsejar a los pacientes que contacten inmediatamente a su médico antes de continuar el tratamiento si se presentan síntomas relacionados con insuficiencia hepática.

Se han reportado casos de reacciones cutáneas ampollosas con avelox como el síndrome de stevens-johnson o la necrólisis epidérmica tóxica. Se debe aconsejar a los pacientes que contacten inmediatamente a su médico antes de continuar el tratamiento si se presentan reacciones cutáneas y/o en las mucosas.

Pueden ocurrir convulsiones con el tratamiento con quinolonas. Deben utilizarse con precaución en pacientes con trastornos sospechados o conocidos del snc, los que pueden predisponer a convulsiones o disminuir el umbral convulsivo.

Se ha reportado colitis asociada a antibióticos con la utilización de antibióticos de amplio espectro, inclusive avelox; por tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea grave asociada al uso de avelox. En esta situación clínica se instaurarán inmediatamente medidas terapéuticas adecuadas. Los fármacos que inhiben el peristaltismo están contraindicados en los pacientes que presenten diarrea intensa.

Avelox debe usarse con precaución en pacientes con miastenia grave, pues se pueden exacerbar los síntomas.

Durante el tratamiento con quinolonas, inclusive moxifloxacino, pueden producirse inflamaciones y roturas tendinosas, especialmente en los pacientes ancianos y en los tratados simultáneamente con corticosteroides. Se han comunicado casos que ocurrieron hasta varios meses después de finalizar la terapia. Al primer signo de dolor o inflamación, los pacientes interrumpirán el tratamiento y colocarán la(s) extremidad(es) afectada(s) en reposo.

Se ha demostrado que las quinolonas causan reacciones de fotosensibilidad en los pacientes. Sin embargo, en estudios preclínicos y clínicos especialmente diseñados, no se ha observado fotosensibilidad con avelox. Además, desde que se comercializó por primera

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



vez no ha habido evidencia clínica de que avelox cause reacciones de fotosensibilidad. Sin embargo, se debe recomendar a los pacientes que eviten la exposición prolongada a la radiación uv o a la luz solar.

No se recomienda el tratamiento con avelox 400 mg comprimidos recubiertos en pacientes con enfermedad inflamatoria pélvica complicada (p. Ej., asociada con absceso pélvico o tuboovárico) para los que se considera necesario un tratamiento intravenoso.

Moxifloxacino no está recomendado para el tratamiento de las infecciones por sarm. En caso de sospecha o confirmación de infección debido al sarm, se debe iniciar el tratamiento con un agente antibacteriano adecuado.

La actividad de moxifloxacino in vitro puede interferir con la prueba de cultivo de mycobacterium spp. Por supresión del crecimiento micobacteriano, produciendo resultados falso negativos en muestras de pacientes que toman actualmente avelox.

Se han comunicado casos de polineuropatía sensorial o sensitivomotora que da lugar a parestesias, hipoestesias, disestesias o debilidad en pacientes tratados con quinolonas, incluyendo avelox. Debe advertirse a los pacientes en tratamiento con avelox que informen a su médico antes de continuar con el tratamiento si desarrollan síntomas de neuropatía como dolor, ardor, hormigueo, insensibilidad o debilidad.

Pueden producirse reacciones psiquiátricas, incluso tras la primera administración de fluoroquinolonas, incluyendo moxifloxacino. En casos muy raros, la depresión o las reacciones psicóticas han progresado a pensamientos suicidas y conducta autolesiva como intentos de suicidio. Si el paciente desarrollara estas reacciones, debe interrumpirse avelox e instaurar las medidas apropiadas. Se recomienda precaución si avelox se va a utilizar en pacientes psicóticos o en pacientes con antecedentes de enfermedad psiquiátrica.

Debido a la diseminación y prevalencia creciente de infecciones por neisseria gonorrhoeae resistentes a fluoroquinolonas, la monoterapia con moxifloxacino debe evitarse en pacientes con enfermedad inflamatoria pélvica, a menos que pueda excluirse n. Gonorrhoeae resistente a las fluoroquinolonas. Si no se puede excluir n. Gonorrhoeae resistente a las fluoroquinolonas, se debe considerar la adición de un antibiótico adecuado, que sea activo normalmente frente a n. Gonorrhoeae (p. Ej., una cefalosporina) al tratamiento empírico con moxifloxacino.

Disglucemia

Como con todas las fluoroquinolonas, se han reportado alteraciones en la glucosa sanguínea, incluyendo hipoglucemia e hiperglucemia con el uso de avelox. En los pacientes tratados con avelox se presentaron casos de disglucemia principalmente en pacientes diabéticos geriátricos que recibían tratamiento concomitante con hipoglucemiante oral (por ejemplo, sulfonilurea) o con insulina. Se recomienda atenta vigilancia en pacientes diabéticos con relación a sus niveles de glucosa en sangre.

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



Población pediátrica: avelox no está recomendado para niños menores de 18 años. La eficacia de avelox en niños y adolescentes no ha sido establecida. No se puede hacer ninguna recomendación sobre posología. No se ha establecido la seguridad de avelox en niños menores de 6 años.

Embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha establecido el uso seguro de avelox® en el embarazo humano. Se han descrito lesiones articulares reversibles en niños tratados con algunas quinolonas, sin embargo, este efecto no se ha notificado que ocurra en fetos expuestos. Estudios en animales han demostrado toxicidad en la reproducción. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos.

En consecuencia, el uso de avelox está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia

Como con otras quinolonas, se ha demostrado que avelox causa lesiones en los cartílagos de las articulaciones que soportan peso en los animales inmaduros. La evidencia preclínica indica que pequeñas cantidades de moxifloxacino pueden secretarse en la leche humana.

No hay datos disponibles sobre lactantes o mujeres lactantes. Por tanto, está contraindicado el uso de moxifloxacino en las mujeres lactantes.

Efectos sobre la capacidad de conducir y el usar maquinaria

Las fluoroquinolonas, incluyendo moxifloxacino, debido a las reacciones en el SNC y a alteraciones de la visión, pueden ocasionar un deterioro de la capacidad del paciente para conducir y usar maquinaria.

Información sobre los excipientes

Debe tenerse en cuenta la carga adicional de sodio de la solución para infusión en los pacientes para los que el aporte de sodio sea un problema médico (pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal, síndrome nefrótico, etc.).

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipersensibilidad

A veces, la hipersensibilidad y las reacciones alérgicas ocurren ya después de la primera administración y se deben informar inmediatamente al médico.

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



En muy raras ocasiones, las reacciones anafilácticas pueden evolucionar hasta un choque potencialmente mortal, en algunos casos después de la primera administración. En estos casos se tiene que interrumpir el tratamiento con avelox, se requerirá tratamiento médico (p. Ej., tratamiento del choque).

Se han notificado casos de reacciones cutáneas ampollosas como el síndrome de stevens-johnson o la necrólisis epidérmica tóxica con avelox. Se debe recomendar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico inmediatamente antes de continuar el tratamiento si se producen reacciones en la piel o la mucosa.

Trastornos cardíacos

Se ha demostrado que avelox prolonga el intervalo qt del electrocardiograma de algunos pacientes. Las mujeres tienden a tener un intervalo qtc basal más largo en comparación con los hombres, por tanto, las mujeres pueden ser más sensibles a los medicamentos que prolongan el intervalo qtc. Los pacientes ancianos también pueden ser más sensibles a los efectos asociados al fármaco en el intervalo qt. Como la magnitud de la prolongación del intervalo qt puede aumentar con concentraciones crecientes del fármaco, no deben excederse la dosis ni la velocidad de infusión recomendadas (400 mg en 60 minutos). Sin embargo, en pacientes con neumonía no se ha observado correlación entre las concentraciones plasmáticas de moxifloxacino y la prolongación del intervalo qtc. La prolongación del qt puede ocasionar un riesgo aumentado de arritmias ventriculares, incluyendo taquicardia helicoidal. En estudios clínicos con más de 9.000 pacientes tratados con avelox no hubo morbilidad cardiovascular atribuible a la prolongación del intervalo qtc; sin embargo, algunos trastornos predisponentes pueden aumentar el riesgo de arritmias ventriculares.

Por tanto, debido a la falta de experiencia clínica con el fármaco, debe evitarse el tratamiento con avelox en estas poblaciones de pacientes:

- en pacientes con prolongación conocida del intervalo qt
- en pacientes con hipopotasemia no corregida
- en pacientes en tratamiento con antiarrítmicos de clases ia (p. Ej., quinidina, procainamida) o iii (p. Ej., amiodarona, sotalol)

Avelox debe usarse con precaución pues no puede excluirse un efecto aditivo de moxifloxacino en el intervalo qt para las condiciones siguientes:

- en pacientes tratados concomitantemente con fármacos que prolongan el intervalo qt como cisaprida, eritromicina, antipsicóticos y antidepresivos tricíclicos.
- en pacientes con trastornos proarrítmicos activos, como bradicardia clínicamente significativa, isquemia miocárdica aguda.
- en pacientes con cirrosis hepática, pues no puede excluirse la prolongación del qt preexistente en estos pacientes.

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



- en pacientes ancianos y mujeres, quienes pueden ser más sensibles a fármacos que prolongan el qtc.

Sistema hepatobiliar

Se han reportado casos de hepatitis fulminante con avelox que puede ocasionar insuficiencia hepática (incluyendo casos mortales). Se debe aconsejar a los pacientes que contacten inmediatamente a su médico antes de continuar el tratamiento si se presentan síntomas relacionados con insuficiencia hepática.

Convulsiones

Pueden ocurrir convulsiones con el tratamiento con fluoroquinolonas. Deben utilizarse con precaución en pacientes con trastornos sospechados o conocidos del snc (por ejemplo, un umbral de convulsión reducido, antecedentes de convulsiones, flujo sanguíneo cerebral reducido, estructura cerebral alterada o accidente cerebrovascular), los que pueden predisponer a convulsiones o disminuir el umbral convulsivo.

Sistema gastrointestinal

Se ha reportado colitis asociada a antibióticos con la utilización de antibióticos de amplio espectro, inclusive avelox; por tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea grave asociada al uso de avelox. En esta situación clínica se instaurarán inmediatamente medidas terapéuticas adecuadas. Los fármacos que inhiben el peristaltismo están contraindicados en los pacientes que presenten diarrea intensa.

Miastenia grave

Avelox debe usarse con precaución en pacientes con miastenia grave, pues se pueden exacerbar los síntomas.

Tendinitis y rotura del tendón

La tendinitis y la rotura tendinosa (predominantemente tendón de aquiles), a veces bilaterales, pueden ocurrir con la terapia con fluoroquinolona, incluyendo moxifloxacin, incluso dentro de las primeras 48 horas de tratamiento. Se han comunicado casos que ocurrieron hasta varios meses después de finalizar la terapia. El riesgo de tendinopatía puede aumentar en pacientes ancianos, durante la actividad física extenuante, en pacientes tratados concomitantemente con corticosteroides, en pacientes con insuficiencia renal y pacientes con trasplantes de órganos sólidos. Al primer signo de tendinitis (p. Ej., hinchazón dolorosa, inflamación), la extremidad afectada debe mantenerse en reposo, debe evitarse cualquier ejercicio físico inapropiado, debe consultarse a un médico y debe suspenderse el tratamiento con antibióticos.

Piel y apéndices

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



Se ha demostrado que las fluoroquinolonas causan reacciones de fotosensibilidad en algunos pacientes. Sin embargo, en estudios preclínicos y clínicos especialmente diseñados no se ha observado fotosensibilidad con avelox. Además, desde su primera comercialización no ha habido evidencia clínica de que avelox produzca reacciones de fotosensibilidad. No obstante, debe indicarse a los pacientes que eviten exposiciones prolongadas a la radiación uv o a la luz solar.

Enfermedad inflamatoria pélvica complicada

No se recomienda el tratamiento con avelox 400 mg comprimidos recubiertos en pacientes con enfermedad inflamatoria pélvica complicada (p. Ej., asociada con absceso pélvico o tuboovárico) para los que se considera necesario un tratamiento intravenoso.

Infecciones con sarm

Moxifloxacino no está recomendado para el tratamiento de las infecciones por sarm. En caso de sospecha o confirmación de infección debido al sarm, se debe iniciar el tratamiento con un agente antibacteriano adecuado

Interacción con pruebas

La actividad de moxifloxacino in vitro puede interferir con la prueba de cultivo de mycobacterium spp. Por supresión del crecimiento micobacteriano, produciendo resultados falso negativos en muestras de pacientes que toman actualmente avelox.

Neuropatía periférica

Se han comunicado casos de polineuropatía sensorial o sensitivomotora que da lugar a parestesias, hipoestesias, disestesias o debilidad en pacientes tratados con fluoroquinolonas, incluyendo avelox. Debe advertirse a los pacientes en tratamiento con avelox que informen a su médico antes de continuar con el tratamiento si desarrollan síntomas de neuropatía como dolor, ardor, hormigueo, insensibilidad o debilidad.

Reacciones psiquiátricas

Pueden producirse reacciones psiquiátricas, incluso tras la primera administración de fluoroquinolonas, incluyendo moxifloxacino. En casos muy raros, la depresión o las reacciones psicóticas han progresado a pensamientos suicidas y conducta autolesiva como intentos de suicidio. Si el paciente desarrollara estas reacciones, debe interrumpirse avelox e instaurar las medidas apropiadas. Se recomienda precaución si avelox se va a utilizar en pacientes psicóticos o en pacientes con antecedentes de enfermedad psiquiátrica.

Infecciones del tracto genital

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



Debido a la diseminación y prevalencia creciente de infecciones por *neisseria gonorrhoeae* resistentes a fluoroquinolonas, la monoterapia con moxifloxacin debe evitarse en pacientes con enfermedad inflamatoria pélvica, a menos que pueda excluirse *n. Gonorrhoeae* resistente a las fluoroquinolonas. Si no se puede excluir *n. Gonorrhoeae* resistente a las fluoroquinolonas, se debe considerar la adición de un antibiótico adecuado, que sea activo normalmente frente a *n. Gonorrhoeae* (p. Ej., una cefalosporina) al tratamiento empírico con moxifloxacinod.

Disglucemia

Como con todas las fluoroquinolonas, se han reportado alteraciones en la glucosa sanguínea, incluyendo hipoglucemia e hiperglucemia con el uso de avelox. En los pacientes tratados con avelox se presentaron casos de disglucemia principalmente en pacientes diabéticos geriátricos que recibían tratamiento concomitante con hipoglucemiante oral (por ejemplo, sulfonilurea) o con insulina. Se recomienda atenta vigilancia en pacientes diabéticos con relación a sus niveles de glucosa en sangre.

Población pediátrica

Avelox no está recomendado para niños menores de 18 años. La eficacia de avelox en niños y adolescentes no ha sido establecida. Los datos actualmente disponibles se describen en las secciones efectos indeseables, propiedades farmacodinámicas y propiedades farmacocinéticas. No se puede hacer ninguna recomendación sobre posología. No se ha establecido la seguridad de avelox en niños menores de 6 años. Los datos actualmente disponibles se describen en las secciones reacciones adversas, propiedades farmacodinámicas, propiedades farmacocinéticas y datos de seguridad preclínicos.

Información sobre los excipientes

Debe tenerse en cuenta la carga adicional de sodio de la solución para infusión en los pacientes para los que el aporte de sodio sea un problema médico (pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal, síndrome nefrótico, 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 y grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Inserto Versión 23 de 14 de julio de 2020
- Información para prescribir versión 23 de 14 de julio de 2020

Nueva dosificación

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



POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

Método de administración

La solución para infusión se debe infundir intravenosamente durante 60 minutos.

La solución para infusión puede administrarse directamente o mediante un tubo en T junto con soluciones de infusión compatibles.

Se ha establecido que las siguientes co-infusiones forman mezclas estables con la solución para infusión de AVELOX® durante un periodo de 24 horas a temperatura ambiente y, por tanto, pueden considerarse compatibles con la solución para infusión de AVELOX®: agua para inyectables, cloruro de sodio 0,9%, cloruro de sodio 1 molar, glucosa 5%, glucosa 10%, glucosa 40%, xilitol 20%, solución Ringer, solución Ringer lactato.

Si se tiene que administrar la infusión de AVELOX® con otro fármaco, debe administrarse cada fármaco por separado (ver “Incompatibilidades”).

Sólo deben utilizarse soluciones cristalinas.

Posología (adultos): la dosis recomendada de AVELOX® es 400 mg una vez al día (250 mL solución para infusión) para las indicaciones antes mencionadas y no debe superarse.

Duración del tratamiento: la duración del tratamiento se determinará en función de la gravedad de la indicación o de la respuesta clínica. Se hacen las siguientes recomendaciones generales para el tratamiento de infecciones:

Solución para infusión:

El tratamiento puede iniciarse por administración intravenosa, siguiendo con la administración oral de comprimidos recubiertos 1 cuando esté clínicamente indicado.

- Neumonía: neumonía adquirida en la comunidad: La duración total recomendada del tratamiento para la administración secuencial (intravenosa seguida de tratamiento oral) es: 7 - 14 días
- En las infecciones complicadas de la piel y estructuras dérmicas, la duración total del tratamiento secuencial (intravenoso seguido de tratamiento oral) es: 7 - 21 días
- En las infecciones intraabdominales complicadas, la duración total del tratamiento secuencial (intravenoso seguido de tratamiento oral) es: 5 - 14 días

No debe excederse la duración recomendada del tratamiento en la indicación que está siendo tratada.

AVELOX® 400 mg en solución para infusión se ha estudiado en ensayos clínicos de hasta 21 días (en infecciones complicadas de la piel y estructuras dérmicas).

Nuevas precauciones o advertencias

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

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



Hipersensibilidad

A veces, la hipersensibilidad y las reacciones alérgicas ocurren ya después de la primera administración y se deben informar inmediatamente al médico.

En muy raras ocasiones, las reacciones anafilácticas pueden evolucionar hasta un choque potencialmente mortal, en algunos casos después de la primera administración. En estos casos se tiene que interrumpir el tratamiento con Avelox, se requerirá tratamiento médico (p. ej., tratamiento del choque).

Se han notificado casos de reacciones cutáneas ampollosas como el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica con Avelox (ver "Reacciones adversas"). Se debe recomendar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico inmediatamente antes de continuar el tratamiento si se producen reacciones en la piel o la mucosa.

Trastornos cardíacos

Se ha demostrado que Avelox prolonga el intervalo QT del electrocardiograma de algunos pacientes. Las mujeres tienden a tener un intervalo QTc basal más largo en comparación con los hombres, por tanto, las mujeres pueden ser más sensibles a los medicamentos que prolongan el intervalo QTc. Los pacientes ancianos también pueden ser más sensibles a los efectos asociados al fármaco en el intervalo QT. Como la magnitud de la prolongación del intervalo QT puede aumentar con concentraciones crecientes del fármaco, no deben excederse la dosis ni la velocidad de infusión recomendadas (400 mg en 60 minutos). Sin embargo, en pacientes con neumonía no se ha observado correlación entre las concentraciones plasmáticas de moxifloxacino y la prolongación del intervalo QTc. La prolongación del QT puede ocasionar un riesgo aumentado de arritmias ventriculares, incluyendo taquicardia helicoidal. En estudios clínicos con más de 9000 pacientes tratados con Avelox no hubo morbilidad cardiovascular atribuible a la prolongación del intervalo QTc; sin embargo, algunos trastornos predisponentes pueden aumentar el riesgo de arritmias ventriculares.

Por tanto, debido a la falta de experiencia clínica con el fármaco, debe evitarse el tratamiento con Avelox en estas poblaciones de pacientes:

- en pacientes con prolongación conocida del intervalo QT
- en pacientes con hipopotasemia no corregida
- en pacientes en tratamiento con antiarrítmicos de clases IA (p. ej., quinidina, procainamida) o III (p. ej., amiodarona, sotalol)

Avelox debe usarse con precaución pues no puede excluirse un efecto aditivo de moxifloxacino en el intervalo QT para las condiciones siguientes:

- en pacientes tratados concomitantemente con fármacos que prolongan el intervalo QT como cisaprida, eritromicina, antipsicóticos y antidepresivos tricíclicos.
- en pacientes con trastornos proarrítmicos activos, como bradicardia clínicamente significativa, isquemia miocárdica aguda.

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



- en pacientes con cirrosis hepática, pues no puede excluirse la prolongación del QT preexistente en estos pacientes.
- en pacientes ancianos y mujeres, quienes pueden ser más sensibles a fármacos que prolongan el QTc.

Sistema hepatobiliar

Se han reportado casos de hepatitis fulminante con Avelox (ver "Eventos adversos") que puede ocasionar insuficiencia hepática (incluyendo casos mortales). Se debe aconsejar a los pacientes que contacten inmediatamente a su médico antes de continuar el tratamiento si se presentan síntomas relacionados con insuficiencia hepática.

Convulsiones

Pueden ocurrir convulsiones con el tratamiento con fluoroquinolonas. Deben utilizarse con precaución en pacientes con trastornos sospechados o conocidos del Sistema nervioso central SNC (por ejemplo, un umbral de convulsión reducido, antecedentes de convulsiones, flujo sanguíneo cerebral reducido, estructura cerebral alterada o accidente cerebrovascular), los que pueden predisponer a convulsiones o disminuir el umbral convulsivo.

Sistema gastrointestinal

Se ha reportado colitis asociada a antibióticos con la utilización de antibióticos de amplio espectro, inclusive Avelox; por tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea grave asociada al uso de Avelox. En esta situación clínica se instaurarán inmediatamente medidas terapéuticas adecuadas. Los fármacos que inhiben el peristaltismo están contraindicados en los pacientes que presenten diarrea intensa.

Miastenia gravis

Avelox debe usarse con precaución en pacientes con miastenia gravis, pues se pueden exacerbar los síntomas.

Tendinitis y rotura del tendón

La tendinitis y la rotura tendinosa (predominantemente tendón de Aquiles), a veces bilaterales, pueden ocurrir con la terapia con fluoroquinolona, incluyendo moxifloxacin, incluso dentro de las primeras 48 horas de tratamiento. Se han comunicado casos que ocurrieron hasta varios meses después de finalizar la terapia. El riesgo de tendinopatía puede aumentar en pacientes ancianos, durante la actividad física extenuante, en pacientes tratados concomitantemente con corticosteroides, en pacientes con insuficiencia renal y pacientes con trasplantes de órganos sólidos. Al primer signo de tendinitis (p. ej., Hinchazón dolorosa, inflamación), la extremidad afectada debe mantenerse en reposo, debe evitarse cualquier ejercicio físico inapropiado, debe consultarse a un médico y debe suspenderse el tratamiento con antibióticos.

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



Piel y apéndices

Se ha demostrado que las fluoroquinolonas causan reacciones de fotosensibilidad en algunos pacientes. Sin embargo, en estudios preclínicos y clínicos especialmente diseñados no se ha observado fotosensibilidad con Avelox. Además, desde su primera comercialización no ha habido evidencia

clínica de que Avelox produzca reacciones de fotosensibilidad. No obstante, debe indicarse a los pacientes que eviten exposiciones prolongadas a la radiación UV o a la luz solar.

Enfermedad inflamatoria pélvica complicada

No se recomienda el tratamiento con Avelox 400 mg comprimidos recubiertos en pacientes con enfermedad inflamatoria pélvica complicada (p. ej., asociada con absceso pélvico o tuboovárico) para los que se considera necesario un tratamiento intravenoso.

Infecciones con SARM

Moxifloxacino no está recomendado para el tratamiento de las infecciones por SARM. En caso de sospecha o confirmación de infección debido al SARM, se debe iniciar el tratamiento con un agente antibacteriano adecuado (ver "Propiedades farmacodinámicas")

Interacción con pruebas

La actividad de moxifloxacino in vitro puede interferir con la prueba de cultivo de Mycobacterium spp. por supresión del crecimiento micobacteriano, produciendo resultados falso negativos en muestras de pacientes que toman actualmente Avelox.

Neuropatía periférica

Se han comunicado casos de polineuropatía sensorial o sensitivomotora que da lugar a parestesias, hipoestesias, disestesias o debilidad en pacientes tratados con fluoroquinolonas, incluyendo Avelox. Debe advertirse a los pacientes en tratamiento con Avelox que informen a su médico antes de continuar con el tratamiento si desarrollan síntomas de neuropatía como dolor, ardor, hormigueo, insensibilidad o debilidad (ver "Eventos adversos").

Reacciones psiquiátricas

Pueden producirse reacciones psiquiátricas, incluso tras la primera administración de fluoroquinolonas, incluyendo moxifloxacino. En casos muy raros, la depresión o las reacciones psicóticas han progresado a pensamientos suicidas y conducta autolesiva como intentos de suicidio (ver "Eventos adversos"). Si el paciente desarrollara estas reacciones, debe interrumpirse Avelox e instaurar las medidas apropiadas. Se recomienda precaución si Avelox se va a utilizar en pacientes psicóticos o en pacientes con antecedentes de enfermedad psiquiátrica.

Infecciones del tracto genital

Debido a la diseminación y prevalencia creciente de infecciones por Neisseria gonorrhoeae resistentes a fluoroquinolonas, la monoterapia con moxifloxacino debe evitarse en pacientes con enfermedad inflamatoria pélvica, a menos que pueda excluirse N. gonorrhoeae resistente a las fluoroquinolonas. Si no se puede excluir N. gonorrhoeae

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



resistente a las fluoroquinolonas, se debe considerar la adición de un antibiótico adecuado, que sea activo normalmente frente a *N. gonorrhoeae* (p. ej., una cefalosporina) al tratamiento empírico con moxifloxacino.

Disglucemia

Como con todas las fluoroquinolonas, se han reportado alteraciones en la glucosa sanguínea, incluyendo hipoglucemia e hiperglucemia con el uso de Avelox. En los pacientes tratados con Avelox se presentaron casos de disglucemia principalmente en pacientes diabéticos geriátricos que recibían tratamiento concomitante con hipoglucemiante oral (por ejemplo, sulfonilurea) o con insulina. Se recomienda atenta vigilancia en pacientes diabéticos con relación a sus niveles de glucosa en sangre (ver, “Eventos adversos”).

Información sobre los excipientes

Debe tenerse en cuenta la carga adicional de sodio de la solución para infusión en los pacientes para los que el aporte de sodio sea un problema médico (pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal, síndrome nefrótico, etc.).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la Sala recomienda aceptar las modificaciones en el texto de los apartados: dosificación y grupo etario, precauciones o advertencias, el inserto y la información para prescribir para el producto de la referencia.

Nueva dosificación

POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

Método de administración

La solución para infusión se debe infundir intravenosamente durante 60 minutos. La solución para infusión puede administrarse directamente o mediante un tubo en T junto con soluciones de infusión compatibles.

Se ha establecido que las siguientes co-infusiones forman mezclas estables con la solución para infusión de AVELOX® durante un periodo de 24 horas a temperatura ambiente y, por tanto, pueden considerarse compatibles con la solución para infusión de AVELOX®: agua para inyectables, cloruro de sodio 0,9%, cloruro de sodio 1 molar, glucosa 5%, glucosa 10%, glucosa 40%, xilitol 20%, solución Ringer, solución Ringer lactato.

Si se tiene que administrar la infusión de AVELOX® con otro fármaco, debe administrarse cada fármaco por separado (ver “Incompatibilidades”).

Sólo deben utilizarse soluciones cristalinas.

Posología (adultos): la dosis recomendada de AVELOX® es 400 mg una vez al día (250 mL solución para infusión) para las indicaciones antes mencionadas y no debe superarse.

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



Duración del tratamiento: la duración del tratamiento se determinará en función de la gravedad de la indicación o de la respuesta clínica. Se hacen las siguientes recomendaciones generales para el tratamiento de infecciones:

Solución para infusión:

El tratamiento puede iniciarse por administración intravenosa, siguiendo con la administración oral de comprimidos recubiertos 1 cuando esté clínicamente indicado.

- **Neumonía:** neumonía adquirida en la comunidad: La duración total recomendada del tratamiento para la administración secuencial (intravenosa seguida de tratamiento oral) es: 7 - 14 días
- En las infecciones complicadas de la piel y estructuras dérmicas, la duración total del tratamiento secuencial (intravenoso seguido de tratamiento oral) es: 7 - 21 días
- En las infecciones intraabdominales complicadas, la duración total del tratamiento secuencial (intravenoso seguido de tratamiento oral) es: 5 - 14 días

No debe excederse la duración recomendada del tratamiento en la indicación que está siendo tratada.

AVELOX® 400 mg en solución para infusión se ha estudiado en ensayos clínicos de hasta 21 días (en infecciones complicadas de la piel y estructuras dérmicas).

Nuevas precauciones o advertencias

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Hipersensibilidad

A veces, la hipersensibilidad y las reacciones alérgicas ocurren ya después de la primera administración y se deben informar inmediatamente al médico.

En muy raras ocasiones, las reacciones anafilácticas pueden evolucionar hasta un choque potencialmente mortal, en algunos casos después de la primera administración. En estos casos se tiene que interrumpir el tratamiento con Avelox, se requerirá tratamiento médico (p. ej., tratamiento del choque).

Se han notificado casos de reacciones cutáneas ampollosas como el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica con Avelox (ver "Reacciones adversas"). Se debe recomendar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico inmediatamente antes de continuar el tratamiento si se producen reacciones en la piel o la mucosa.

Trastornos cardiacos

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



Se ha demostrado que Avelox prolonga el intervalo QT del electrocardiograma de algunos pacientes. Las mujeres tienden a tener un intervalo QTc basal más largo en comparación con los hombres, por tanto, las mujeres pueden ser más sensibles a los medicamentos que prolongan el intervalo QTc. Los pacientes ancianos también pueden ser más sensibles a los efectos asociados al fármaco en el intervalo QT. Como la magnitud de la prolongación del intervalo QT puede aumentar con concentraciones crecientes del fármaco, no deben excederse la dosis ni la velocidad de infusión recomendadas (400 mg en 60 minutos). Sin embargo, en pacientes con neumonía no se ha observado correlación entre las concentraciones plasmáticas de moxifloxacin y la prolongación del intervalo QTc. La prolongación del QT puede ocasionar un riesgo aumentado de arritmias ventriculares, incluyendo taquicardia helicoidal. En estudios clínicos con más de 9000 pacientes tratados con Avelox no hubo morbilidad cardiovascular atribuible a la prolongación del intervalo QTc; sin embargo, algunos trastornos predisponentes pueden aumentar el riesgo de arritmias ventriculares.

Por tanto, debido a la falta de experiencia clínica con el fármaco, debe evitarse el tratamiento con Avelox en estas poblaciones de pacientes:

- en pacientes con prolongación conocida del intervalo QT
- en pacientes con hipopotasemia no corregida
- en pacientes en tratamiento con antiarrítmicos de clases IA (p. ej., quinidina, procainamida) o III (p. ej., amiodarona, sotalol)

Avelox debe usarse con precaución pues no puede excluirse un efecto aditivo de moxifloxacin en el intervalo QT para las condiciones siguientes:

- en pacientes tratados concomitantemente con fármacos que prolongan el intervalo QT como cisaprida, eritromicina, antipsicóticos y antidepresivos tricíclicos.
- en pacientes con trastornos proarrítmicos activos, como bradicardia clínicamente significativa, isquemia miocárdica aguda.
- en pacientes con cirrosis hepática, pues no puede excluirse la prolongación del QT preexistente en estos pacientes.
- en pacientes ancianos y mujeres, quienes pueden ser más sensibles a fármacos que prolongan el QTc.

Sistema hepatobiliar

Se han reportado casos de hepatitis fulminante con Avelox (ver "Eventos adversos") que puede ocasionar insuficiencia hepática (incluyendo casos mortales). Se debe aconsejar a los pacientes que contacten inmediatamente a su médico antes de continuar el tratamiento si se presentan síntomas relacionados con insuficiencia hepática.

Convulsiones

Pueden ocurrir convulsiones con el tratamiento con fluoroquinolonas. Deben utilizarse con precaución en pacientes con trastornos sospechados o conocidos del

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



Sistema nervioso central SNC (por ejemplo, un umbral de convulsión reducido, antecedentes de convulsiones, flujo sanguíneo cerebral reducido, estructura cerebral alterada o accidente cerebrovascular), los que pueden predisponer a convulsiones o disminuir el umbral convulsivo.

Sistema gastrointestinal

Se ha reportado colitis asociada a antibióticos con la utilización de antibióticos de amplio espectro, inclusive Avelox; por tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea grave asociada al uso de Avelox. En esta situación clínica se instaurarán inmediatamente medidas terapéuticas adecuadas. Los fármacos que inhiben el peristaltismo están contraindicados en los pacientes que presenten diarrea intensa.

Miastenia gravis

Avelox debe usarse con precaución en pacientes con miastenia gravis, pues se pueden exacerbar los síntomas.

Tendinitis y rotura del tendón

La tendinitis y la rotura tendinosa (predominantemente tendón de Aquiles), a veces bilaterales, pueden ocurrir con la terapia con fluoroquinolona, incluyendo moxifloxacin, incluso dentro de las primeras 48 horas de tratamiento. Se han comunicado casos que ocurrieron hasta varios meses después de finalizar la terapia. El riesgo de tendinopatía puede aumentar en pacientes ancianos, durante la actividad física extenuante, en pacientes tratados concomitantemente con corticosteroides, en pacientes con insuficiencia renal y pacientes con trasplantes de órganos sólidos. Al primer signo de tendinitis (p. ej., Hinchazón dolorosa, inflamación), la extremidad afectada debe mantenerse en reposo, debe evitarse cualquier ejercicio físico inapropiado, debe consultarse a un médico y debe suspenderse el tratamiento con antibióticos.

Piel y apéndices

Se ha demostrado que las fluoroquinolonas causan reacciones de fotosensibilidad en algunos pacientes. Sin embargo, en estudios preclínicos y clínicos especialmente diseñados no se ha observado fotosensibilidad con Avelox. Además, desde su primera comercialización no ha habido evidencia clínica de que Avelox produzca reacciones de fotosensibilidad. No obstante, debe indicarse a los pacientes que eviten exposiciones prolongadas a la radiación UV o a la luz solar.

Enfermedad inflamatoria pélvica complicada

No se recomienda el tratamiento con Avelox 400 mg comprimidos recubiertos en pacientes con enfermedad inflamatoria pélvica complicada (p. ej., asociada con absceso pélvico o tuboovárico) para los que se considera necesario un tratamiento intravenoso.

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



Infecciones con SARM

Moxifloxacino no está recomendado para el tratamiento de las infecciones por SARM. En caso de sospecha o confirmación de infección debido al SARM, se debe iniciar el tratamiento con un agente antibacteriano adecuado (ver "Propiedades farmacodinámicas")

Interacción con pruebas

La actividad de moxifloxacino in vitro puede interferir con la prueba de cultivo de *Mycobacterium* spp. por supresión del crecimiento micobacteriano, produciendo resultados falso negativos en muestras de pacientes que toman actualmente Avelox.

Neuropatía periférica

Se han comunicado casos de polineuropatía sensorial o sensitivomotora que da lugar a parestesias, hipoestesias, disestesias o debilidad en pacientes tratados con fluoroquinolonas, incluyendo Avelox. Debe advertirse a los pacientes en tratamiento con Avelox que informen a su médico antes de continuar con el tratamiento si desarrollan síntomas de neuropatía como dolor, ardor, hormigueo, insensibilidad o debilidad (ver "Eventos adversos").

Reacciones psiquiátricas

Pueden producirse reacciones psiquiátricas, incluso tras la primera administración de fluoroquinolonas, incluyendo moxifloxacino. En casos muy raros, la depresión o las reacciones psicóticas han progresado a pensamientos suicidas y conducta autolesiva como intentos de suicidio (ver "Eventos adversos"). Si el paciente desarrollara estas reacciones, debe interrumpirse Avelox e instaurar las medidas apropiadas. Se recomienda precaución si Avelox se va a utilizar en pacientes psicóticos o en pacientes con antecedentes de enfermedad psiquiátrica.

Infecciones del tracto genital

Debido a la diseminación y prevalencia creciente de infecciones por *Neisseria gonorrhoeae* resistentes a fluoroquinolonas, la monoterapia con moxifloxacino debe evitarse en pacientes con enfermedad inflamatoria pélvica, a menos que pueda excluirse *N. gonorrhoeae* resistente a las fluoroquinolonas. Si no se puede excluir *N. gonorrhoeae* resistente a las fluoroquinolonas, se debe considerar la adición de un antibiótico adecuado, que sea activo normalmente frente a *N. gonorrhoeae* (p. ej., una cefalosporina) al tratamiento empírico con moxifloxacino.

Disglucemia

Como con todas las fluoroquinolonas, se han reportado alteraciones en la glucosa sanguínea, incluyendo hipoglucemia e hiperglucemia con el uso de Avelox. En los pacientes tratados con Avelox se presentaron casos de disglucemia principalmente en pacientes diabéticos geriátricos que recibían tratamiento concomitante con hipoglucemiante oral (por ejemplo, sulfonilurea) o con insulina. Se recomienda atenta vigilancia en pacientes diabéticos con relación a sus niveles de glucosa en sangre (ver, "Eventos adversos").

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



Información sobre los excipientes

Debe tenerse en cuenta la carga adicional de sodio de la solución para infusión en los pacientes para los que el aporte de sodio sea un problema médico (pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal, síndrome nefrótico, etc.).

Finalmente, la Sla recomienda aprobar el inserto Versión 23 de 14 de julio de 2020 y la información para prescribir versión 23 de 14 de julio de 2020

3.1.9.4 SEROQUEL® 25 MG TABLETA RECUBIERTA SEROQUEL® 100 MG TABLETA RECUBIERTA SEROQUEL® 200 MG TABLETA RECUBIERTA SEROQUEL® 300 MG

Expediente : 224719 / 224715 / 224717 / 19960787
Radicado : 20201226016 / 20211116796 / 20211137585
20201226026 / 20211118123
20201226030 / 20211117099
20201226034 / 20211118075
Fecha : 14/07/2021
Interesado : ASTRAZENECA DE COLOMBIA S.A.S.

Composición:

- Cada comprimido recubierto contiene Fumarato de Quetiapina equivalente a 25 mg de Quetiapina.
- Cada comprimido recubierto contiene Fumarato de Quetiapina equivalente a 100 mg de Quetiapina.
- Cada comprimido recubierto contiene Fumarato de Quetiapina equivalente a 200 mg de Quetiapina.
- Cada comprimido recubierto contiene Fumarato de Quetiapina equivalente a 300 mg de Quetiapina.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Indicado para el tratamiento de:

Esquizofrenia

Trastorno bipolar incluyendo:

- episodios maníacos asociados con trastorno bipolar.
- episodios depresivos asociados con trastorno bipolar.

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



- tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I (episodio maníaco, maníaco mixto o depresivo) como monoterapia o en combinación con un estabilizador del ánimo (litio o valproato).

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto, embarazo y lactancia.

Nuevas advertencias y precauciones

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se requiere evaluación oftalmológica periódica durante el tratamiento. Su venta debe ser bajo fórmula médica y debe usarse bajo estricta vigilancia médica.

No se ha evaluado la eficacia y seguridad a largo plazo como tratamiento adicional en pacientes con tdm, sin embargo, se ha evaluado la eficacia y seguridad en monoterapia a largo plazo en pacientes adultos.

Población pediátrica

Quetiapina no está recomendada para el uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la falta de datos para avalar su uso en este grupo de edad. Los ensayos clínicos con quetiapina han demostrado que además del conocido perfil de seguridad identificado en adultos, ciertos acontecimientos adversos se produjeron con una mayor frecuencia en niños y adolescentes en comparación con los adultos (aumento del apetito, elevaciones de la prolactina sérica, vómitos, rinitis y síncope) o podrían tener diferentes implicaciones en niños y adolescentes (síntomas extrapiramidales e irritabilidad) y se identificó uno que no se había observado previamente en los estudios en adultos (aumentos de la presión arterial). Se han observado también cambios en las pruebas de la función tiroidea en niños y adolescentes.

Además, no se han estudiado más allá de las 26 semanas las implicaciones de seguridad a largo plazo del tratamiento con quetiapina sobre el crecimiento y la maduración. No se conocen las implicaciones a largo plazo para el desarrollo cognitivo y del comportamiento.

En los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes niños y adolescentes, quetiapina se asoció con una mayor incidencia de síntomas extrapiramidales (sep) en comparación con placebo en pacientes tratados para la esquizofrenia, manía bipolar y depresión bipolar.

Suicidio / ideas suicidas o deterioro clínico

La depresión se asocia con un aumento del riesgo de ideas suicidas, autolesiones y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se consigue una remisión importante. Los pacientes deben vigilarse estrechamente hasta conseguir una mejora, lo cual puede necesitar varias semanas de tratamiento o incluso más. La

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



experiencia clínica general muestra que el riesgo de suicidio puede ser mayor durante las etapas iniciales de la recuperación.

Además, no se han estudiado más allá de las 26 semanas las implicaciones de seguridad a largo plazo del tratamiento con quetiapina sobre el crecimiento y la maduración. No se conocen las implicaciones a largo plazo para el desarrollo cognitivo y del comportamiento.

La quetiapina está indicada para otras enfermedades psiquiátricas que también pueden asociarse con un mayor riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, puede haber comorbilidad entre tales enfermedades y el trastorno depresivo mayor. Por consiguiente, al tratar a pacientes con otras enfermedades psiquiátricas, deben tomarse las mismas precauciones que en el trastorno depresivo mayor.

Se sabe que los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio ó los que presentan un grado importante de ideas suicidas antes de comenzar el tratamiento, están expuestos a un mayor riesgo de ideas suicidas o intentos de suicidio, por lo que deben ser objeto de una estricta vigilancia durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de medicamentos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un aumento del riesgo de comportamiento suicida con los antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años.

El tratamiento farmacológico se debe acompañar de una estrecha supervisión de los pacientes y, en particular de los de alto riesgo, especialmente al inicio del tratamiento y en cambios posteriores de dosis. Los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento clínico, comportamientos o pensamientos suicidas y cambios inusuales en el comportamiento y buscar inmediatamente asesoramiento médico si se presentan estos síntomas.

En estudios clínicos, a corto plazo, controlados con placebo de pacientes con episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar, se observó un aumento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio en pacientes adultos jóvenes (más jóvenes de 25 años de edad) que fueron tratados con quetiapina en comparación con los tratados con placebo (3,0% frente a 0%, respectivamente). En estudios clínicos de pacientes con tdm la incidencia de acontecimientos relacionados con el suicidio observada en pacientes adultos jóvenes (más jóvenes de 25 años de edad) fue del 2,1% (3/144) para quetiapina y del 1,3% (1/75) para placebo.

Riesgo metabólico

Dado el riesgo observado de empeoramiento en su perfil metabólico, incluyendo cambios en el peso, glucosa en sangre (ver hiperglucemia) y lípidos, lo cual fue observado en estudios clínicos, los parámetros metabólicos de los pacientes se deben evaluar en el momento de inicio del tratamiento, y los cambios en estos parámetros se deben controlar regularmente durante el transcurso del tratamiento.

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



Un empeoramiento de estos parámetros, se debe controlar de una forma clínicamente apropiada.

Síntomas extrapiramidales

En ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes adultos, quetiapina se asoció con un aumento en la incidencia de síntomas extrapiramidales (sep) en comparación con placebo en pacientes tratados por episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor. El uso de quetiapina 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 sentarse o quedarse quieto. Esto es más probable que ocurra en las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollan estos síntomas, un aumento de la dosis puede ser perjudicial.

Discinesia tardía

Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, se debe considerar la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con quetiapina. Los síntomas de discinesia tardía pueden empeorar o incluso aparecer tras la interrupción del tratamiento.

Somnolencia y mareo

El tratamiento con quetiapina se ha asociado con somnolencia y síntomas relacionados, tales como sedación. En ensayos clínicos para el tratamiento de pacientes con depresión bipolar y trastorno depresivo mayor, su comienzo tuvo lugar por lo general en los 3 primeros días de tratamiento y fue predominantemente de intensidad de leve a moderada. Los pacientes que experimenten somnolencia de intensidad fuerte podrían requerir un contacto más frecuente durante un mínimo de 2 semanas desde el comienzo de la somnolencia, o hasta que mejoren los síntomas y podría ser necesario que se considerara la interrupción del tratamiento.

Hipotensión ortostática

El tratamiento con quetiapina se ha relacionado con hipotensión ortostática y mareo asociado que, como la somnolencia, tiene comienzo normalmente durante el período inicial de ajuste de la dosis. Esto podría aumentar la aparición de lesiones accidentales (caídas), especialmente en los pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes de que actúen con precaución hasta que se familiaricen con los posibles efectos de la medicación. Quetiapina se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, enfermedad cerebrovascular u otras condiciones que predispongan a la hipotensión. Se debe considerar una reducción de la dosis o un ajuste de dosis más gradual si se produce hipotensión ortostática, especialmente en pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente.

Síndrome de apnea del sueño

Se ha comunicado síndrome de apnea del sueño en pacientes que utilizan quetiapina. Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes que reciben de forma concomitante

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



depresores del sistema nervioso central y que tienen antecedentes o riesgo de apnea del sueño, como aquellos con sobrepeso/obesos o que son varones.

Neutropenia severa y agranulocitosis

Se ha reportado neutropenia severa (recuento de neutrófilos $<0.5 \times 10^9/l$) en estudios clínicos.

La mayoría de estos casos se presentaron durante los dos primeros meses del tratamiento con quetiapina y no se observó ninguna relación aparente con la dosis.

Los posibles factores de riesgo de neutropenia son un bajo recuento de leucocitos preexistentes y antecedentes de neutropenia yatrogénica. Sin embargo, algunos casos ocurrieron en pacientes sin factores de riesgo pre-existentes. Se debe interrumpir la administración de quetiapina en pacientes con un recuento de neutrófilos $<1,0 \times 10^9/l$. Se debe observar a los pacientes en cuanto a la aparición de signos y síntomas de infección y se debe realizar un seguimiento de los recuentos de neutrófilos (hasta que superen $1,5 \times 10^9/l$) se debe considerar la posibilidad de neutropenia en pacientes que presenten infección o fiebre, particularmente en ausencia de factor(es) predisponente(s) obvio(s), y se debe manejar según sea clínicamente apropiado.

Se debe advertir a los pacientes de que informen inmediatamente sobre la aparición de signos/síntomas consistentes con agranulocitosis o infección (por ejemplo, fiebre, debilidad, letargo, o dolor de garganta), en cualquier momento durante el tratamiento con seroquel. Estos pacientes deben tener un rgb y conseguir un recuento absoluto de neutrófilos (ran) de inmediato, especialmente en ausencia de factores de predisposición.

Peso

Se ha notificado aumento de peso en pacientes que han sido tratados con quetiapina, y deben ser supervisados realizándose un control clínico adecuado de acuerdo con las guías para el uso de antipsicóticos.

Hiperglucemia

El consumo de estos medicamentos puede exacerbar una diabetes preexistente o producir trastornos metabólicos como hiperglucemia o hiperglicemia. En algunos casos, se ha notificado un aumento previo del peso corporal que puede ser un factor predisponente. Se aconseja un control clínico adecuado de acuerdo con las guías para el uso de antipsicóticos. En pacientes tratados con cualquier agente antipsicótico, incluída la quetiapina, se deben observar los signos y síntomas de hiperglucemia, (tales como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad); en los pacientes con diabetes mellitus o con factores de riesgo para la diabetes mellitus se debe controlar regularmente el empeoramiento del control de glucosa. Se debe controlar regularmente el peso.

Lípidos



Se han observado elevaciones de los triglicéridos, colesterol ldl y total, y reducciones en el hdl en los estudios clínicos sobre la quetiapina. Los cambios en los lípidos deben ser objeto de un tratamiento clínico adecuado.

Tromboembolismo venoso (tev)

Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (tev) con medicamentos antipsicóticos. Ya que los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo presentan factores de riesgo adquiridos de tev, se deben identificar todos los posibles factores de riesgo de tev antes y durante el tratamiento con quetiapina y llevar a cabo las medidas preventivas.

Pancreatitis

Se ha reportado pancreatitis en estudios clínicos y durante la experiencia postmercado. Entre los informes post-mercado, aunque no en todos los casos los pacientes presentaban factores de riesgo, muchos pacientes presentaron factores que se asocian con pancreatitis, como aumento de triglicéridos, cálculos biliares y consumo de alcohol.

Disfagia

Se han notificado casos de disfagia con quetiapina.

Quetiapina debe emplearse con precaución en los pacientes predispuestos a ella.

Estreñimiento y obstrucción intestinal

El estreñimiento representa un factor de riesgo para obstrucción intestinal. Se ha reportado estreñimiento y obstrucción intestinal con quetiapina. Esto incluye informes fatales en pacientes que están en mayor riesgo de obstrucción intestinal, incluyendo aquellos que están recibiendo múltiples medicamentos concomitantes que disminuyen la motilidad intestinal y/o podrían no reportar síntomas de estreñimiento. Los pacientes con obstrucción intestinal/íleo se deben controlar con una monitorización estrecha y atención de urgencia.

Convulsiones

En los estudios clínicos controlados no se encontró una diferencia en la incidencia de convulsiones entre los pacientes tratados con quetiapina y aquellos tratados con un placebo. No se dispone de datos sobre la incidencia de convulsiones en pacientes con antecedentes de trastorno convulsivo. Al igual que con otros antipsicóticos, se recomienda tener precaución al tratar a pacientes con antecedentes epilépticos.

Síndrome neuroléptico maligno

El tratamiento antipsicótico, incluso con quetiapina, se ha asociado con el síndrome maligno por neurolépticos. Sus manifestaciones clínicas abarcan hipertermia, alteración del estado mental, rigidez muscular, inestabilidad autónoma y aumento de las concentraciones de creatinfosfocinasa. En tal caso, debe suspenderse la administración de quetiapina y aplicarse un tratamiento médico adecuado.

Prolongación del qt

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



En los estudios clínicos, la quetiapina no se asoció con un incremento persistente en los intervalos qt absolutos. Sin embargo, se han notificado casos de prolongación del qt a dosis terapéuticas y en caso de sobredosis. Al igual que con otros antipsicóticos, se debe ejercer precaución al prescribir quetiapina a pacientes con enfermedad cardiovascular o historia familiar de prolongación del qt.

Así mismo, se debe tener precaución cuando se prescriba quetiapina con medicamentos de los que se tenga conocimiento que aumentan el intervalo qt y con neurolépticos concomitantes, especialmente para pacientes con riesgo incrementado de prolongación del qt, por ejemplo, pacientes ancianos, pacientes con síndrome de qt largo congénito, falla cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipokalemia, o hipomagnesemia.

Cardiomiopatía y miocarditis

Se ha reportado cardiomiopatía y miocarditis en estudios clínicos y durante la experiencia post-mercadeo, aunque no se ha establecido una relación causal con quetiapina. El tratamiento con quetiapina se debe reevaluar en pacientes con sospecha de cardiomiopatía ó miocarditis.

Reacciones adversas cutáneas severas

Las reacciones adversas cutáneas graves (racs), incluido el síndrome de stevens-johnson (sjs), la necrólisis epidérmica tóxica (net) y la reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (dress) son reacciones adversas potencialmente mortales que se han notificado durante la exposición a quetiapina. Las racs suelen presentar una combinación de los siguientes síntomas: exantema cutáneo extenso o dermatitis exfoliativa, fiebre, linfadenopatía y posible eosinofilia. Interrumpir la quetiapina si ocurren reacciones adversas cutáneas graves.

Reacciones agudas de abstinencia

Se han observado síntomas agudos de abstinencia tales como insomnio, náuseas, cefalea, diarrea, vómitos, mareo e irritabilidad después de suspender abruptamente el tratamiento con antipsicóticos, entre ellos la quetiapina. Por lo tanto, se recomienda retirar progresivamente el medicamento durante un periodo de al menos una a dos semanas.

Uso indebido y abuso

Se han reportado casos de uso indebido y abuso. Puede ser necesario tener precaución al prescribir quetiapina a pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o drogas.

Interacciones

Véase también la sección "4.5 interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción".

La administración concomitante de quetiapina con inductores potentes de las enzimas hepáticas tales como la carbamazepina o fenitoina puede disminuir considerablemente la exposición sistémica a la quetiapina lo que puede afectar a la eficacia del tratamiento con quetiapina. En pacientes que están siendo tratados con un inductor de enzimas hepáticos,

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



el tratamiento con quetiapina se debe iniciar solamente si el médico considera que los beneficios de quetiapina superan los riesgos de retirar el inductor de enzimas hepáticos. Es importante que todo cambio en el inductor sea gradual, y si se requiere, sea reemplazado por un no inductor (por ejemplo, valproato de sodio).

Pacientes de edad avanzada con demencia senil

Seroquel® no ha sido aprobado para el tratamiento de psicosis asociadas con demencia. Con algunos antipsicóticos atípicos, en ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo realizados en población de pacientes con demencia, se ha observado un aumento de aproximadamente 3 veces en el riesgo de aparición de acontecimientos adversos cerebrovasculares. Se desconoce el mecanismo para este aumento del riesgo. No se puede excluir un aumento del riesgo para otros antipsicóticos o para otras poblaciones de pacientes. Quetiapina se debe utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular.

En un meta-análisis de antipsicóticos atípicos, se determinó que los ancianos con psicosis asociadas con la demencia están expuestos a un mayor riesgo de muerte que los pacientes tratados con un placebo. En dos estudios de 10 semanas controlados con un placebo sobre quetiapina en la misma población de pacientes (n=710; edad promedio de 83 años; rango: 56-99 años), la mortalidad fue del 5.5% en los pacientes tratados con quetiapina frente al 3.2% en el grupo placebo. Los pacientes de estos estudios murieron por varias causas que corresponden a lo previsible en esta población.

Efectos anticolinérgicos (muscarínicos)

La norquetiapina, un metabolito activo de la quetiapina, posee afinidad de moderada a alta por varios subtipos de receptores muscarínicos. Esto contribuye a que los adrs reflejen efectos anticolinérgicos cuando se usa quetiapina a dosis recomendadas, cuando se usa concomitantemente con otros medicamentos que tengan efectos anticolinérgicos, y en el marco de sobredosis. Quetiapina se debe usar con precaución en pacientes que estén recibiendo medicamentos que tengan efectos anticolinérgicos (muscarínicos). Quetiapina se debe usar con precaución en pacientes con una historia actual o previa de retención urinaria, hipertrofia prostática clínicamente significativa, obstrucción intestinal o condiciones relacionadas, presión intraocular aumentada, o glaucoma de ángulo estrecho.

Información adicional

Los datos de quetiapina en combinación con valproato de semisodio o litio en los episodios maníacos agudos moderados a graves son limitados; sin embargo, el tratamiento en combinación fue bien tolerado. Los datos mostraron un efecto aditivo en la semana 3.

Lactosa

Los comprimidos de seroquel contienen lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, de insuficiencia de lactasa de lapp o de malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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



Disfunción sexual:

Aunque no son muchos los casos reportados de impotencia sexual, de llegar a presentar algún síntoma, infórmelo a su médico tratante.

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021007888, 2021005423, 2021005420, 2021005422 emitido mediante acta No. 03 de 2021SEM numeral 3.1.9.1. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de dosificación / Grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Información para prescribir versión 1-2021 (: Doc ID-000475078 V. 7.0)
- Inserto profesional versión 1-2021 (: Doc ID-000475078 V. 7.0)

Nueva dosificación / Grupo etario

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Adultos

Tratamiento de la esquizofrenia:

SEROQUEL® debe administrarse dos veces al día, con o sin alimentos.

La dosis diaria total durante los primeros 4 días de tratamiento es de 50 mg (Día 1), 100 mg (Día 2), 200 mg, (Día 3) y 300 mg (Día 4).

Del Día 4 en adelante, la dosis debe ajustarse hasta alcanzar la dosis eficaz normal de 300 a 450 mg al día. En función de la respuesta clínica y de la tolerancia de cada paciente, la dosis puede ajustarse entre 150 y 750 mg al día.

Tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar:

SEROQUEL® debe administrarse dos veces al día, con o sin alimentos.

La dosis diaria total durante los primeros 4 días de tratamiento es de 100 mg (Día 1), 200 mg (Día 2), 300 mg (Día 3) y 400 mg (Día 4). La dosis puede ajustarse hasta un máximo de 800 mg al día para el Día 6, mediante incrementos de hasta 200 mg al día.

La dosis puede ajustarse entre 200 y 800 mg al día en función de la respuesta clínica y de la tolerancia de cada paciente. La dosis eficaz usual se ubica entre 400 y 800 mg al día.

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



Tratamiento de episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar:

SEROQUEL® debe administrarse una vez al día antes de dormir, con o sin alimentos.

La dosis debe ajustarse de la siguiente manera: 50 mg (Día 1), 100 mg (Día 2), 200 mg (Día 3) y 300 mg (Día 4). La dosis de SEROQUEL® puede ajustarse a 400 mg el Día 5 e incrementarse hasta 600 mg para el Día 8.

El efecto antidepresivo de SEROQUEL® se demostró con dosis de 300 y 600 mg; sin embargo, no se observó ningún beneficio adicional en el grupo tratado con 600 mg (véanse las secciones “4.8 Reacciones adversas” y “5.1 Eficacia clínica”).

Tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I:

Los pacientes que han respondido a una terapia combinada de SEROQUEL® con un estabilizador del ánimo (litio o valproato) durante el tratamiento agudo del desorden bipolar deben continuar con tratamiento de SEROQUEL® a la misma dosis. La dosis de SEROQUEL® puede ser reajustada dentro del rango de dosis eficaz de 400 a 800 mg al día en función de la respuesta clínica y la tolerancia de cada paciente.

Los pacientes que han respondido a SEROQUEL® durante el tratamiento agudo del desorden bipolar deben continuar con tratamiento de SEROQUEL® a la misma dosis. La dosis de SEROQUEL® puede ser reajustada dentro del rango de dosis eficaz de 300 a 800 mg al día en función de la respuesta clínica y la tolerancia de cada paciente.

Pacientes de edad avanzada

Al igual que otros antipsicóticos, SEROQUEL® debe usarse con precaución en personas de edad avanzada, en particular durante el periodo inicial de ajuste de la dosis.

Puede ser necesario reducir la velocidad de ajuste de la dosis, y la dosis terapéutica diaria debe ser más baja que la utilizada en los pacientes más jóvenes. La depuración plasmática media de quetiapina disminuyó entre un 30 y 50% en pacientes de edad avanzada con respecto a pacientes jóvenes.

Niños y Adolescentes

No se ha establecido la seguridad y efectividad de SEROQUEL® en niños menores de 10 años de edad (Ver advertencias y precauciones).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis.

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



Insuficiencia hepática

La quetiapina se metaboliza ampliamente en el hígado, por lo que debe usarse con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática comprobada, en particular durante el período inicial de ajuste de la dosis.

Los pacientes con insuficiencia hepática deben empezar el tratamiento con 25 mg al día. La dosis puede aumentarse con incrementos diarios de 25 a 50 mg hasta alcanzar la dosis eficaz, en función de la respuesta clínica y la tolerancia de cada paciente.

Nuevas precauciones o advertencias

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Se requiere evaluación oftalmológica periódica durante el tratamiento. Su venta debe ser bajo fórmula médica y debe usarse bajo estricta vigilancia médica.

No se ha evaluado la eficacia y seguridad a largo plazo como tratamiento adicional en pacientes con TDM, sin embargo, se ha evaluado la eficacia y seguridad en monoterapia a largo plazo en pacientes adultos.

Población pediátrica

Quetiapina no está recomendada para el uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la falta de datos para avalar su uso en este grupo de edad. Los ensayos clínicos con quetiapina han demostrado que además del conocido perfil de seguridad identificado en adultos, ciertos acontecimientos adversos se produjeron con una mayor frecuencia en niños y adolescentes en comparación con los adultos (aumento del apetito, elevaciones de la prolactina sérica, vómitos, rinitis y síncope) o podrían tener diferentes implicaciones en niños y adolescentes (síntomas extrapiramidales e irritabilidad) y se identificó uno que no se había observado previamente en los estudios en adultos (aumentos de la presión arterial).

Se han observado también cambios en las pruebas de la función tiroidea en niños y adolescentes. Además, no se han estudiado más allá de las 26 semanas las implicaciones de seguridad a largo plazo del tratamiento con quetiapina sobre el crecimiento y la maduración. No se conocen las implicaciones a largo plazo para el desarrollo cognitivo y del comportamiento.

En los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes niños y adolescentes, quetiapina se asoció con una mayor incidencia de síntomas extrapiramidales (SEP) en comparación con placebo en pacientes tratados para la esquizofrenia, manía bipolar y depresión bipolar.

Suicidio / ideas suicidas o deterioro clínico

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



La depresión se asocia con un aumento del riesgo de ideas suicidas, autolesiones y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se consigue una remisión importante. Los pacientes deben vigilarse estrechamente hasta conseguir una mejora, lo cual puede necesitar varias semanas de tratamiento o incluso más. La experiencia clínica general muestra que el riesgo de suicidio puede ser mayor durante las etapas iniciales de la recuperación.

Además, no se han estudiado más allá de las 26 semanas las implicaciones de seguridad a largo plazo del tratamiento con quetiapina sobre el crecimiento y la maduración. No se conocen las implicaciones a largo plazo para el desarrollo cognitivo y del comportamiento.

La quetiapina está indicada para otras enfermedades psiquiátricas que también pueden asociarse con un mayor riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, puede haber comorbilidad entre tales enfermedades y el trastorno depresivo mayor. Por consiguiente, al tratar a pacientes con otras enfermedades psiquiátricas, deben tomarse las mismas precauciones que en el trastorno depresivo mayor.

Se sabe que los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio ó los que presentan un grado importante de ideas suicidas antes de comenzar el tratamiento, están expuestos a un mayor riesgo de ideas suicidas o intentos de suicidio, por lo que deben ser objeto de una estricta vigilancia durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de medicamentos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un aumento del riesgo de comportamiento suicida con los antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años.

El tratamiento farmacológico se debe acompañar de una estrecha supervisión de los pacientes y, en particular de los de alto riesgo, especialmente al inicio del tratamiento y en cambios posteriores de dosis. Los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento clínico, comportamientos o pensamientos suicidas y cambios inusuales en el comportamiento y buscar inmediatamente asesoramiento médico si se presentan estos síntomas.

En estudios clínicos, a corto plazo, controlados con placebo de pacientes con episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar, se observó un aumento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio en pacientes adultos jóvenes (más jóvenes de 25 años de edad) que fueron tratados con quetiapina en comparación con los tratados con placebo (3,0% frente a 0%, respectivamente). En estudios clínicos de pacientes con TDM la incidencia de acontecimientos relacionados con el suicidio observada en pacientes adultos jóvenes (más jóvenes de 25 años de edad) fue del 2,1% (3/144) para quetiapina y del 1,3% (1/75) para placebo.

Riesgo metabólico

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



Dado el riesgo observado de empeoramiento en su perfil metabólico, incluyendo cambios en el peso, glucosa en sangre (ver hiperglucemia) y lípidos, lo cual fue observado en estudios clínicos, los parámetros metabólicos de los pacientes se deben evaluar en el momento de inicio del tratamiento, y los cambios en estos parámetros se deben controlar regularmente durante el transcurso del tratamiento. Un empeoramiento de estos parámetros, se debe controlar de una forma clínicamente apropiada.

Síntomas extrapiramidales

En ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes adultos, quetiapina se asoció con un aumento en la incidencia de síntomas extrapiramidales (SEP) en comparación con placebo en pacientes tratados por episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor.

El uso de quetiapina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o angustiosa y la necesidad de moverse a menudo acompañada por una incapacidad para sentarse o quedarse quieto. Esto es más probable que ocurra en las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollan estos síntomas, un aumento de la dosis puede ser perjudicial.

Discinesia tardía

Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, se debe considerar la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con quetiapina. Los síntomas de discinesia tardía pueden empeorar o incluso aparecer tras la interrupción del tratamiento.

Somnolencia y mareo

El tratamiento con quetiapina se ha asociado con somnolencia y síntomas relacionados, tales como sedación. En ensayos clínicos para el tratamiento de pacientes con depresión bipolar y trastorno depresivo mayor, su comienzo tuvo lugar por lo general en los 3 primeros días de tratamiento y fue predominantemente de intensidad de leve a moderada. Los pacientes que experimenten somnolencia de intensidad fuerte podrían requerir un contacto más frecuente durante un mínimo de 2 semanas desde el comienzo de la somnolencia, o hasta que mejoren los síntomas y podría ser necesario que se considerara la interrupción del tratamiento.

Hipotensión ortostática

El tratamiento con quetiapina se ha relacionado con hipotensión ortostática y mareo asociado que, como la somnolencia, tiene comienzo normalmente durante el período inicial de ajuste de la dosis. Esto podría aumentar la aparición de lesiones accidentales (caídas), especialmente en los pacientes de edad avanzada.

Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes de que actúen con precaución hasta que se familiaricen con los posibles efectos de la medicación. Quetiapina se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, enfermedad cerebrovascular u otras condiciones que predispongan a la hipotensión.

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



Se debe considerar una reducción de la dosis o un ajuste de dosis más gradual si se produce hipotensión ortostática, especialmente en pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente.

Síndrome de apnea del sueño

Se ha comunicado síndrome de apnea del sueño en pacientes que utilizan quetiapina. Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes que reciben de forma concomitante depresores del sistema nervioso central y que tienen antecedentes o riesgo de apnea del sueño, como aquellos con sobrepeso/obesos o que son varones.

Neutropenia severa y agranulocitosis

Se ha reportado neutropenia severa (recuento de neutrófilos $<0.5 \times 10^9/L$) en estudios clínicos. La mayoría de estos casos se presentaron durante los dos primeros meses del tratamiento con quetiapina y no se observó ninguna relación aparente con la dosis. Los posibles factores de riesgo de neutropenia son un bajo recuento de leucocitos preexistente y antecedentes de neutropenia yatrogénica. Sin embargo, algunos casos ocurrieron en pacientes sin factores de riesgo pre-existentes. Se debe interrumpir la administración de quetiapina en pacientes con un recuento de neutrófilos $<1,0 \times 10^9/L$. Se debe observar a los pacientes en cuanto a la aparición de signos y síntomas de infección y se debe realizar un seguimiento de los recuentos de neutrófilos (hasta que superen $1,5 \times 10^9/L$). Se debe considerar la posibilidad de neutropenia en pacientes que presenten infección o fiebre, particularmente en ausencia de factor(es) predisponente(s) obvio(s), y se debe manejar según sea clínicamente apropiado.

Se debe advertir a los pacientes de que informen inmediatamente sobre la aparición de signos/síntomas consistentes con agranulocitosis o infección (por ejemplo, fiebre, debilidad, letargo, o dolor de garganta), en cualquier momento durante el tratamiento con Seroquel. Estos pacientes deben tener un RGB y conseguir un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) de inmediato, especialmente en ausencia de factores de predisposición.

Peso

Se ha notificado aumento de peso en pacientes que han sido tratados con quetiapina, y deben ser supervisados realizándose un control clínico adecuado de acuerdo con las guías para el uso de antipsicóticos.

Hiperglucemia

El consumo de estos medicamentos puede exacerbar una diabetes preexistente o producir trastornos metabólicos como hiperglucemia o hiperglicemia. En algunos casos, se ha notificado un aumento previo del peso corporal que puede ser un factor predisponente. Se aconseja un control clínico adecuado de acuerdo con las guías para el uso de antipsicóticos. En pacientes tratados con cualquier agente antipsicótico, incluida la quetiapina, se deben observar los signos y síntomas de hiperglucemia, (tales como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad); en los pacientes con diabetes mellitus o con factores de riesgo para la diabetes

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



mellitus se debe controlar regularmente el empeoramiento del control de glucosa. Se debe controlar regularmente el peso.

El consumo de estos medicamentos puede exacerbar la diabetes preexistente o producir trastornos metabólicos como la hiperglucemia o la hiperglucemia. Lípidos

Se han observado elevaciones de los triglicéridos, colesterol LDL y total, y reducciones en el HDL en los estudios clínicos sobre la quetiapina. Los cambios en los lípidos deben ser objeto de un tratamiento clínico adecuado.

Tromboembolismo venoso (TEV)

Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con medicamentos antipsicóticos. Ya que los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo presentan factores de riesgo adquiridos de TEV, se deben identificar todos los posibles factores de riesgo de TEV antes y durante el tratamiento con quetiapina y llevar a cabo las medidas preventivas.

Pancreatitis

Se ha reportado pancreatitis en estudios clínicos y durante la experiencia post-mercadeo. Entre los informes post-mercadeo, aunque no en todos los casos los pacientes presentaban factores de riesgo, muchos pacientes presentaron factores que se asocian con pancreatitis, como aumento de triglicéridos, cálculos biliares y consumo de alcohol.

Disfagia

Se han notificado casos de disfagia con quetiapina. Quetiapina debe emplearse con precaución en los pacientes predispuestos a ella.

Estreñimiento y obstrucción intestinal

El estreñimiento representa un factor de riesgo para obstrucción intestinal. Se ha reportado estreñimiento y obstrucción intestinal con quetiapina. Esto incluye informes fatales en pacientes que están en mayor riesgo de obstrucción intestinal, incluyendo aquellos que están recibiendo múltiples medicamentos concomitantes que disminuyen la motilidad intestinal y/o podrían no reportar síntomas de estreñimiento. Los pacientes con obstrucción intestinal/íleo se deben controlar con una monitorización estrecha y atención de urgencia.

Convulsiones

En los estudios clínicos controlados no se encontró una diferencia en la incidencia de convulsiones entre los pacientes tratados con quetiapina y aquellos tratados con un placebo. No se dispone de datos sobre la incidencia de convulsiones en pacientes con antecedentes de trastorno convulsivo. Al igual que con otros antipsicóticos, se recomienda tener precaución al tratar a pacientes con antecedentes epilépticos.

Síndrome neuroléptico maligno

El tratamiento antipsicótico, incluso con quetiapina, se ha asociado con el síndrome maligno por neurolépticos. Sus manifestaciones clínicas abarcan hipertermia, alteración del estado

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



mental, rigidez muscular, inestabilidad autónoma y aumento de las concentraciones de creatinfosfocinasa. En tal caso, debe suspenderse la administración de quetiapina y aplicarse un tratamiento médico adecuado.

Prolongación del QT

En los estudios clínicos, la quetiapina no se asoció con un incremento persistente en los intervalos QT absolutos. Sin embargo, se han notificado casos de prolongación del QT a dosis terapéuticas y en caso de sobredosis. Al igual que con otros antipsicóticos, se debe ejercer precaución al prescribir quetiapina a pacientes con enfermedad cardiovascular o historia familiar de prolongación del QT.

Así mismo, se debe tener precaución cuando se prescriba quetiapina con medicamentos de los que se tenga conocimiento que aumentan el intervalo QT y con neurolépticos concomitantes, especialmente para pacientes con riesgo incrementado de prolongación del QT, por ejemplo, pacientes ancianos, pacientes con síndrome de QT largo congénito, falla cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipokalemia, o hipomagnesemia.

Cardiomiopatía y miocarditis

Se ha reportado cardiomiopatía y miocarditis en estudios clínicos y durante la experiencia post-mercadeo, aunque no se ha establecido una relación causal con quetiapina. El tratamiento con quetiapina se debe reevaluar en pacientes con sospecha de cardiomiopatía ó miocarditis.

Reacciones adversas cutáneas severas

Las reacciones adversas cutáneas graves (RACS), incluido el síndrome de Stevens-Johnson (SJS), la necrólisis epidérmica tóxica (NET), Pustulosis Exantemática Generalizada Aguda (PEGA), Eritema Multiforme (EM) y la Reacción a Medicamentos con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS) son reacciones adversas potencialmente mortales que se han notificado durante la exposición a quetiapina. Las RACS suelen presentar uno o mas de los siguientes síntomas: exantema cutáneo extenso el cual puede ser prurítico o asociado con pústulas, dermatitis exfoliativa, fiebre, linfadenopatía y posible eosinofilia o neutrofilia. Interrumpir la quetiapina si ocurren reacciones adversas cutáneas graves.

Reacciones agudas de abstinencia

Se han observado síntomas agudos de abstinencia tales como insomnio, náuseas, cefalea, diarrea, vómitos, mareo e irritabilidad después de suspender abruptamente el tratamiento con antipsicóticos, entre ellos la quetiapina. Por lo tanto, se recomienda retirar progresivamente el medicamento durante un periodo de al menos una a dos semanas.

Uso indebido y abuso

Se han reportado casos de uso indebido y abuso. Puede ser necesario tener precaución al prescribir quetiapina a pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o drogas.

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



Interacciones

Véase también la sección “Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción”.

La administración concomitante de quetiapina con inductores

potentes de las enzimas hepáticas tales como la carbamazepina o fenitoina puede disminuir considerablemente la exposición sistémica a la quetiapina lo que puede afectar a la eficacia del tratamiento con quetiapina. En pacientes que están siendo tratados con un inductor de enzimas hepáticas, el tratamiento con quetiapina se debe iniciar solamente si el médico considera que los beneficios de quetiapina superan los riesgos de retirar el inductor de enzimas hepáticas. Es importante que todo cambio en el inductor sea gradual, y si se requiere, sea reemplazado por un no inductor (por ejemplo, valproato de sodio).

Pacientes de edad avanzada con demencia senil

SEROQUEL® no ha sido aprobado para el tratamiento de psicosis asociadas con demencia.

Con algunos antipsicóticos atípicos, en ensayos clínicos

aleatorizados controlados con placebo realizados en población de pacientes con demencia, se ha observado un aumento de aproximadamente 3 veces en el riesgo de aparición de acontecimientos adversos cerebrovasculares. Se desconoce el mecanismo para este aumento del riesgo. No se puede excluir un aumento del riesgo para otros antipsicóticos o para otras poblaciones de pacientes. Quetiapina se debe utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular.

En un meta-análisis de antipsicóticos atípicos, se determinó que los ancianos con psicosis asociadas con la demencia están expuestos a un mayor riesgo de muerte que los pacientes tratados con un placebo. En dos estudios de 10 semanas controlados con un placebo sobre quetiapina en la misma población de pacientes (n=710; edad promedio de 83 años; Rango: 56-99 años), la mortalidad fue del 5.5% en los pacientes tratados con quetiapina frente al 3.2% en el grupo placebo. Los pacientes de estos estudios murieron por varias causas que corresponden a lo previsible en esta población.

Efectos anticolinérgicos (muscarínicos)

La norquetiapina, un metabolito activo de la quetiapina, posee afinidad de moderada a alta por varios subtipos de receptores muscarínicos. Esto contribuye a que los ADRs reflejen efectos anticolinérgicos cuando se usa quetiapina a dosis recomendadas, cuando se usa concomitantemente con otros medicamentos que tengan efectos anticolinérgicos, y en el marco de sobredosis. Quetiapina se debe usar con precaución en pacientes que estén recibiendo medicamentos que tengan efectos anticolinérgicos (muscarínicos). Quetiapina se debe usar con precaución en pacientes con una historia actual o previa de retención urinaria, hipertrofia prostática clínicamente significativa, obstrucción intestinal o condiciones relacionadas, presión intraocular aumentada, o glaucoma de ángulo estrecho.

Información adicional

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



Los datos de quetiapina en combinación con valproato de semisodio o litio en los episodios maníacos agudos moderados a graves son limitados; sin embargo, el tratamiento en combinación fue bien tolerado. Los datos mostraron un efecto aditivo en la semana 3.

Lactosa

Los comprimidos de Seroquel contienen lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o de malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Disfunción Sexual:

Aunque no son muchos los casos reportados de impotencia sexual, de llegar a presentar algún síntoma, infórmelo a su médico tratante.

Nuevas Reacciones Adversas

Las Reacciones Adversas al Medicamento (ADRs, por su sigla en inglés) más comúnmente reportadas con quetiapina (>10%) son somnolencia, mareo, boca seca, síntomas de abstinencia (descontinuación), elevaciones en los niveles séricos de triglicéridos, elevaciones en el colesterol total (predominantemente colesterol LDL), reducciones en el colesterol HDL, aumento de peso, disminución de la hemoglobina y síntomas extrapiramidales.

La tabla que sigue (Tabla 1) presenta las incidencias de reacciones adversas asociadas con el tratamiento con quetiapina, siguiendo la presentación recomendada por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS, Grupo de trabajo III, 1995).

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



Tabla 1. Reacciones adversas

Frecuencia	Órgano o sistema	Reacción adversa
Muy frecuentes (≥ 10%)	Trastornos gastrointestinales	Boca seca
	Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración	Síntomas de abstinencia (retiro del tratamiento) ^{a, l}
	Exploraciones complementarias	Elevaciones de las concentraciones séricas de triglicéridos ^{a, k} Elevaciones del colesterol total (principalmente del colesterol de LDL) ^{a, l} Reducciones en el colesterol HDL ^{a, r} Aumento de peso ^c Disminuciones de la hemoglobina ^s
	Trastornos del sistema nervioso	Mareo ^{a, e, q} Somnolencia ^{b, q} Síntomas extrapiramidales ^{a, p}
Frecuentes (≥ 1% y < 10%)	Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia ^{a, x}
	Trastornos cardíacos	Taquicardia ^{a, e} Palpitaciones ^t
	Trastornos oculares	Visión borrosa
	Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento Dispepsia Vómito ^v
	Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración	Astenia leve Edema periférico Irritabilidad Pirexia

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



Frecuencia	Órgano o sistema	Reacción adversa
	Exploraciones complementarias	Elevaciones de las alanino aminotransferasas séricas (ALT) ^d Elevaciones en los niveles de gamma-GT ^d Disminución del recuento de neutrófilos, ^a Aumento de los eosinófilos ^w Aumento de la glucemia a un grado correspondiente a hiperglucemia ^{a, h} Elevaciones de las concentraciones séricas de prolactina ^o Reducciones en la T ₄ total ^u Reducciones en la T ₄ libre ^u Reducciones en la T ₃ total ^u Incrementos en la TSH ^u
	Trastornos del sistema nervioso	Disartria
	Trastornos del metabolismo y la nutrición	Aumento del apetito
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea ^t
	Trastornos vasculares	Hipotensión ortostática ^{a, e, q}
	Trastornos psiquiátricos	Sueños anormales y pesadillas
Poco frecuentes (≥ 0.1% y < 1%)	Trastornos cardíacos	Bradicardia ^v
	Trastornos gastrointestinales	Disfagia ^{a, l}
	Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad
	Exploraciones complementarias	Elevaciones en la aspartato aminotransferasa sérica (AST) ^d Disminución del recuento de plaquetas ⁿ Reducciones en la T ₃ libre ^u
	Trastornos del sistema nervioso	Convulsiones ^a Síndrome de las piernas inquietas Discinesia tardía ^a Síncope ^{a, e, q} Estado de confusión
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Rinitis
	Trastornos renales y urinarios	Retención urinaria
Raras (≥ 0.01% y < 0.1%)	Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración	Síndrome maligno por neurolepticos ^a Hipotermia
	Trastornos hepatobiliares	Hepatitis con o sin ictericia

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



Frecuencia	Órgano o sistema	Reacción adversa
	Exploraciones complementarias	Elevaciones de las concentraciones sanguíneas de creatinfosfocinasa ^m
		Agranulocitosis ^z
	Trastornos Psiquiátricos	Sonambulismo y otros eventos relacionados
	Trastornos del sistema reproductor y mamario	Priapismo Galactorrea
	Trastornos gastrointestinales	Obstrucción/íleo intestinal
Muy raras (< 0.01%)	Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético	Rabdomiolisis
	Trastornos del sistema inmunitario	Reacción anafiláctica ^f
Desconocida	Trastornos generales y reacciones en el sitio de administración	Abstinencia neonatal ^{aa}
	Trastornos de la piel y subcutáneos	Reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) Pustulosis Exantemática Generalizada Aguda (PEGA) Eritema Multiforme (EM) Vasculitis cutánea

- a. Véase la sección “4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo”.
- b. Puede ocurrir somnolencia, generalmente durante las primeras dos semanas de tratamiento, que suele resolverse sin interrumpir la administración de quetiapina.
- c. Aumento de peso $\geq 7\%$ con respecto al valor inicial. Ocurre principalmente durante las primeras semanas de tratamiento en los adultos.
- d. En algunos pacientes tratados con quetiapina se han observado elevaciones asintomáticas (cambio de un valor normal a $\geq 3X$ ULN (3 veces el límite superior normal) en cualquier momento) de las concentraciones séricas de transaminasas (ALT, AST) o de gamma-GT. Estas elevaciones han sido generalmente reversibles sin interrumpir el tratamiento con quetiapina.
- e. Como otros antipsicóticos que bloquean los receptores adrenérgicos alfa 1, quetiapina puede provocar hipotensión ortostática acompañada de mareo, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el periodo inicial de ajuste de la dosis.
- f. Se ha decidido incluir la reacción anafiláctica debido a informes de farmacovigilancia.
- g. Entre los pacientes que tenían un recuento inicial de neutrófilos $\geq 1.5 \times 10^9/L$ y que participaron en los estudios clínicos a corto plazo sobre la monoterapia, controlados con placebo, se registró un recuento de neutrófilos $< 1.5 \times 10^9/L$ por lo menos en una ocasión en el 1.9% de los pacientes tratados con quetiapina frente al 1.5% con el placebo. La incidencia de $\geq 0.5 - < 1.0 \times 10^9/L$ fue de 0.2% en pacientes tratados con quetiapina y 0.2%

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



en pacientes tratados con placebo. En los estudios clínicos que se llevaron a cabo antes de la modificación del protocolo que introdujo la exclusión de los pacientes con un recuento de neutrófilos $< 1.0 \times 10^9/L$ durante el tratamiento, entre los pacientes con un recuento inicial de neutrófilos $\geq 1.5 \times 10^9/L$, se registró un recuento de neutrófilos $< 0.5 \times 10^9/L$ por lo menos en una ocasión en el 0.21% de los pacientes tratados con quetiapina frente al 0% de los pacientes tratados con un placebo.

h. Glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dL o glucemia posprandial ≥ 200 mg/dL al menos en una ocasión.

i. El aumento de la incidencia de disfagia con la quetiapina frente al placebo se observó únicamente en los estudios clínicos sobre la depresión bipolar.

j. En los estudios clínicos controlados con placebo sobre la monoterapia aguda que evaluaron los síntomas de abstinencia, la incidencia agregada de síntomas de abstinencia tras el cese abrupto del tratamiento fue del 12.1% con la quetiapina y del 6.7% con el placebo. La incidencia agregada de reacciones adversas individuales (por ejemplo, insomnio, náuseas, cefalea, diarrea, vómito, mareos e irritabilidad) no superó el 5.3% en ninguno de los grupos y las reacciones se resolvieron generalmente 1 semana después del retiro del tratamiento.

k. Triglicéridos ≥ 200 mg/dL (pacientes ≥ 18 años) o ≥ 150 mg/dL (pacientes < 18 años) al menos en una ocasión.

l. Colesterol ≥ 240 mg/dL (pacientes ≥ 18 años) o ≥ 200 mg/dL (pacientes < 18 años) al menos en una ocasión.

Síntomas extrapiramidales

Los siguientes estudios clínicos (monoterapia y tratamiento combinado) en pacientes adultos incluyeron el tratamiento con SEROQUEL® y SEROQUEL XR®.

En los estudios clínicos a corto plazo controlados con placebo en la esquizofrenia y la manía bipolar, la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue similar a la observada con el placebo (esquizofrenia: 7.8% con quetiapina y 8.0% con el placebo; manía bipolar: 11.2% con quetiapina y 11.4% con el placebo). En los estudios clínicos a corto plazo controlados con placebo en la depresión bipolar, la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue del 8.9% con quetiapina frente al 3.8% con el placebo, aunque la incidencia de las reacciones adversas individuales (por ejemplo, acatisia, trastorno extrapiramidal, temblor, discinesia, distonía, agitación, contracciones musculares involuntarias, hiperactividad psicomotora y rigidez muscular) fue generalmente baja y no superó el 4% en ninguno de los grupos. En los estudios a largo plazo en la esquizofrenia y el trastorno bipolar, la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales que surgieron durante el tratamiento fue similar entre quetiapina y el placebo.

Concentraciones de hormonas tiroideas

La quetiapina se asoció con reducciones relacionadas con la dosis en los niveles de hormona tiroidea. En estudios clínicos placebo-controlados a corto plazo, la incidencia de cambios potenciales clínicamente significativos en los niveles de la hormona tiroidea fueron: T4 total: 3.4 % para quetiapina versus 0.6 % para placebo; T4 libre: 0.7% para quetiapina versus 0.1% para placebo; T3 total: 0.54 % para quetiapina versus 0.0% para placebo y T3

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



libre: 0.2% para quetiapina versus 0.0% para placebo. La incidencia de cambios en la TSH fue de 3.2 % para quetiapina versus 2.7 % para placebo. En estudios placebo-controlados de monoterapia a corto plazo, la incidencia de cambios recíprocos, potenciales, clínicamente significativos en la T3 y TSH fue de 0.0 % tanto para quetiapina como para placebo y 0.1% para quetiapina versus 0.0 % para placebo para cambios en la T4 y TSH. Estos cambios en los niveles de hormona tiroidea generalmente no se asocian con hipotiroidismo clínicamente sintomático. La reducción en la T4 total y libre fue máxima dentro de las primeras seis semanas de tratamiento con quetiapina, sin reducción adicional durante el tratamiento a largo plazo. En casi todos los casos, la cesación del tratamiento con quetiapina se asoció con una reversión de los efectos sobre la T4 libre, independientemente de la duración del tratamiento. En ocho pacientes en quienes se midió la TBG, los niveles de ésta no se modificaron.

Niños y adolescentes (de 10 a 17 años)

En los niños y adolescentes pueden preverse las mismas reacciones adversas que en los adultos. La siguiente tabla resume las reacciones adversas que se presentan con una mayor frecuencia en niños y adolescentes (de 10 a 17 años) que, en la población adulta, o que no se han identificado en adultos.

Tabla 2. Reacciones adversas en niños y adolescentes

Frecuencia	Órgano o sistema	Reacción adversa
Muy (≥ 10%)	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Aumento del apetito
	Exploraciones complementarias	Elevaciones de las concentraciones séricas de prolactina ^a
		Aumentos de la presión arterial ^b
Comunes (≥1% - <10 %)	Trastornos gastrointestinales	Vómito
	Trastornos respiratorios, torácicos, y mediastinales	Rinitis
	Trastornos del sistema nervioso	Síncope

^a Concentraciones de prolactina (pacientes menores de 18 años): > 20 µg/L en los varones, > 26 µg/L en las mujeres en cualquier momento. Menos del 1% de los pacientes presentaron un aumento de la concentración de prolactina hasta > 100 µg/L.

^b Por encima del umbral de definición de una variación de importancia clínica (adaptado de los criterios de los Institutos Nacionales de Salud de EE.UU. [NIH]) o aumentos > 20 mmHg de la presión sistólica o >10 mmHg de la presión diastólica en cualquier momento en dos estudios controlados con placebo sobre el tratamiento agudo (3-6 semanas) en niños y adolescentes.

Aumento de peso en niños y adolescentes

En un estudio placebo-controlado de 6 semanas en pacientes adolescentes (13-17 años de edad) con esquizofrenia, el incremento promedio en el peso corporal fue de 2.0 kg en el grupo SEROQUEL® y -0.4 kg en el grupo placebo. El veintiuno por ciento de pacientes

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



tratados con SEROQUEL® y 7% de pacientes tratados con placebo aumentaron $\geq 7\%$ de su peso corporal.

En un estudio placebo-controlado de 3 semanas en pacientes niños y adolescentes (10-17 años de edad) con manía bipolar, el incremento promedio en el peso corporal fue de 1.7 kg en el grupo SEROQUEL® y 0.4 kg en el grupo placebo. El doce por ciento de pacientes tratados con SEROQUEL® y 0% de pacientes tratados con placebo aumentaron $\geq 7\%$ de su peso corporal.

En el estudio abierto que enroló pacientes de los dos estudios anteriores, el 63% de pacientes (241/380) completó 26 semanas de tratamiento con SEROQUEL®. Después de 26 semanas de tratamiento, el aumento promedio en el peso corporal fue de 4.4 kg. El cuarenta y cinco por ciento de los pacientes aumentó $\geq 7\%$ de su peso corporal, no ajustado para crecimiento normal. Con el fin de realizar ajuste para crecimiento normal durante 26 semanas se utilizó un incremento de por lo menos 0.5 desviación estándar t desde el nivel basal en el IMC como una medida de un cambio clínicamente significativo; el 18.3% de los pacientes tratados con SEROQUEL® cumplió este criterio después de 26 semanas de tratamiento.

En un estudio placebo-controlado, de 8 semanas, en pacientes niños y adolescentes (de 10-17 años de edad) con depresión bipolar, en el cual no se estableció la eficacia, el incremento promedio en el peso corporal fue de 1.4 kg en el grupo SEROQUEL XR® y 0.6 kg en el grupo placebo. El 13.7% de los pacientes tratados con SEROQUEL XR® y el 6.8% de los tratados con placebo aumentaron $\geq 7\%$ de su peso corporal.

Síntomas extrapiramidales en niños y adolescentes

En un estudio clínico a corto plazo sobre la monoterapia, controlado con placebo, en adolescentes esquizofrénicos (de 13 a 17 años), la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue del 12.9% con el SEROQUEL® y del 5.3% con el placebo, aunque la incidencia de las reacciones adversas individuales (por ejemplo, acatisia, temblor, trastorno extrapiramidal, hipocinesia, agitación, hiperactividad psicomotora, rigidez muscular y discinesia) fue generalmente baja y no superó el 4.1% en ninguno de los grupos. En un estudio controlado con placebo a corto plazo sobre la monoterapia en niños y adolescentes (de 10 a 17 años) con manía bipolar, la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue del 3.6% con el SEROQUEL® y del 1.1% con el placebo.

En un estudio de monoterapia a corto plazo, placebo- controlado, en pacientes niños y adolescentes (de 10-17 años de edad) con depresión bipolar, en el cual no se estableció la eficacia, la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue de 1.1% para SEROQUEL XR® y 0.0% para placebo.

Nuevas interacciones

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



En vista de los efectos básicos de la quetiapina en el sistema nervioso central, debe tenerse precaución al combinar quetiapina con otros medicamentos de acción central y con el alcohol.

Se debe tener precaución al tratar pacientes que estén recibiendo otros medicamentos que tengan efectos anticolinérgicos (muscarínicos).

El citocromo P450 (CYP) 3A4 es el enzima que es responsable principalmente del metabolismo de quetiapina mediado por el citocromo P450. En un estudio de interacción con voluntarios sanos, la administración concomitante de quetiapina (dosis de 25 mg) con ketoconazol, un inhibidor del CYP3A4, produjo un aumento de 5 a 8 veces en el AUC de quetiapina. En base a esto, está contraindicado el uso concomitante de quetiapina con inhibidores del CYP3A4. Tampoco está recomendado consumir zumo de pomelo durante el tratamiento con quetiapina.

En un estudio de dosis múltiple en pacientes para evaluar la farmacocinética de quetiapina administrada antes y durante el tratamiento con carbamazepina (un conocido inductor de enzimas hepáticas), la co-administración de carbamazepina incrementó significativamente el aclaramiento de quetiapina. Este incremento en el aclaramiento redujo, por término medio, la exposición sistémica a quetiapina (determinada mediante el AUC) hasta un 13% en comparación a la exposición durante la administración de quetiapina sola, aunque en algunos pacientes se observó un efecto mayor. Como consecuencia de esta interacción, se pueden producir concentraciones plasmáticas menores, lo que puede afectar a la eficacia del tratamiento con quetiapina. La co-administración de quetiapina y fenitoína (otro inductor del enzima microsomal) causó un aclaramiento altamente incrementado de quetiapina en aproximadamente el 450%. En pacientes que están siendo tratados con un inductor de enzimas hepáticas, el tratamiento con quetiapina se debe iniciar solamente si el médico considera que los beneficios de quetiapina superan los riesgos de retirar el inductor de enzimas hepáticas. Es importante que todo cambio en el inductor sea gradual y, si se requiere, sea reemplazado por un no inductor (por ejemplo, valproato de sodio).

La farmacocinética de quetiapina no se alteró significativamente por la co-administración de los antidepresivos Imipramina (un conocido inhibidor del CYP 2D6) o fluoxetina (un conocido inhibidor del CYP 3A4 y del CYP 2D6).

La farmacocinética de quetiapina no se alteró significativamente por la co-administración de los antipsicóticos risperidona o haloperidol. El uso concomitante de quetiapina y tioridazina provocó un aumento en el aclaramiento de quetiapina de aproximadamente el 70%.

La farmacocinética de quetiapina no se alteró tras la co-administración con cimetidina.

Cuando se administró SEROQUEL® y litio en forma concomitante, no se modificó la farmacocinética del litio.

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



En un estudio aleatorizado de 6 semanas, de litio y SEROQUEL® frente a placebo y SEROQUEL® en pacientes adultos con manía aguda, se ha observado una mayor incidencia de eventos extrapiramidales relacionados (en particular, temblor), somnolencia, y aumento de peso en el grupo del litio comparado con placebo.

Al coadministrar valproato sódico y quetiapina, no se observaron modificaciones de importancia clínica en la farmacocinética. En un estudio retrospectivo en niños y adolescentes que recibieron valproato, quetiapina, o ambos, se encontró una mayor incidencia de leucopenia y neutropenia en el grupo que recibió la combinación frente a los grupos en monoterapia.

No se han realizado estudios formales de interacción con medicamentos cardiovasculares utilizados frecuentemente.

Se debe tener precaución cuando se administre quetiapina de forma concomitante con medicamentos que se sabe, causan desequilibrio electrolítico o aumentan el intervalo QT.

Se han producido reportes de resultados falsos positivos en inmunoensayos enzimáticos para la metadona y antidepresivos tricíclicos en pacientes que han tomado quetiapina. Se recomienda la confirmación de resultados cuestionables de tamizaje con inmunoensayo a través de una técnica cromatográfica apropiada.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presentó respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 03, SEM, numeral 3.1.9.1, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia, puesto que en la información presentada persiste la inconsistencia, que fue objeto del Auto, relacionado con el grupo etario en los apartes de posología y precauciones y advertencias:

“Niños y adolescentes: No se ha establecido la seguridad y efectividad de SEROQUEL® en niños menores de 10 años de edad (Ver advertencias y precauciones)”.

“Población pediátrica: Quetiapina no está recomendada para el uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la falta de datos para avalar su uso en este grupo de edad”.

3.1.9.5 CLINOLEIC 20%

Expediente : 19900013
Radicado : 20201072755
Fecha : 14/04/2020
Interesado : LABORATORIOS BAXTER S.A / Grupo de Apoyo de La Sala Especializada de Medicamentos

Acta No. 19 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 emulsión inyectable contiene mezcla de Aceite de Oliva (80%) y Aceite de Soya (20%) 20g

Forma farmacéutica: Emulsión inyectable

Indicaciones:

Fuente de lípidos para pacientes que requieren nutrición parental, cuando la nutrición oral o enteral resulta imposible, insuficiente o está contraindicada.

Nuevas contraindicaciones:

No use clinoleic 20% en caso de:

- hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes (por ejemplo, huevo o la proteína de soya).
- dislipemia grave (modificación de los lípidos en sangre)
- alteraciones metabólicas no corregidas incluyendo acidosis láctica y diabetes descompensada
- septicemia grave
- enfermedad hepática grave
- trastornos de la coagulación sanguínea, tromboflebitis (coagulación de la sangre)
- infarto de miocardio.
- insuficiencia renal crónica y aguda.
- falla del corazón
- falla renal
- disminución de los glóbulos rojos
- presencia de líquido en los pulmones

Nuevas advertencias y precauciones

- al comienzo de cualquier infusión intravenosa se requiere una especial monitorización clínica. Si se produce cualquier anomalía, se debe detener la infusión.
- cualquier signo de reacción anafiláctica (como por ejemplo, fiebre, escalofríos, exantema cutáneo, disnea (problemas para respirar), etc.) Debe ser causa para discontinuar de inmediato la infusión.
- los niveles plasmáticos de triglicéridos (lípidos en sangre) y su aclaramiento se deben monitorizar diariamente. La concentración de triglicéridos en suero bajo infusión no debe exceder de 3 mmol/l. La infusión deberá comenzar sólo cuando el nivel de triglicéridos en suero haya vuelto al nivel basal.

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



- durante la nutrición intravenosa a corto o largo plazo se deberán comprobar las fosfatasas alcalinas y la bilirrubina total a intervalos regulares, según el estado de salud del paciente.
- antes de la administración de clinoleic 20% se deben corregir los trastornos hidroelectrolíticos o metabólicos para evitar que se produzca acidosis metabólica. Las emulsiones grasas se deben administrar simultáneamente con carbohidratos y aminoácidos.
- a intervalos regulares se deben comprobar el azúcar en sangre (cantidad de azúcar en sangre), el equilibrio ácido-base, los electrolitos y el recuento sanguíneo (fórmula sanguínea).
- como en cualquier infusión parenteral, debe prestarse especial al balance hídrico (balance entre agua y sal en el organismo), especialmente si usted tiene oliguria aguda o anuria
- como otras emulsiones lipídicas, clinoleic 20% debe utilizarse bajo la estrecha supervisión del neonatólogo en niños prematuros y/o de muy bajo peso al nacer. Se dispone de experiencia clínica en cuanto al tiempo de infusión de clinoleic hasta 7 días en neonatos y 2 meses en niños. Clinoleic 20%. Debe administrarse con precaución en caso de hiperbilirrubinemia neonatal (bilirrubina sérica total > 200 micromol/l). Los niveles totales de bilirrubina deben monitorizarse estrechamente.
- no añada nunca medicación ni electrolitos directamente a la emulsión de lípidos. Si es necesario añadir aditivos, verifique la compatibilidad y mézclelos completamente antes de administrarlos al paciente. Debe evaluarse la compatibilidad con soluciones administradas simultáneamente a través de una misma vía común.
- se ha reportado problemas hepáticos en pacientes que toman nutrición intravenosa. Si se presentan síntomas tales como náusea, vómito, dolor abdominal o amarillamiento de la piel o de los ojos, debe informarse al médico inmediatamente.
- si se observa inflamación y enrojecimiento en el sitio de inserción de la aguja en la vena, debe informarse al médico ya que puede indicar una posible tromboflebitis.
- el médico debe revisar pruebas clínicas y de laboratorio mientras se administra el medicamento para vigilar la seguridad y efectividad de la medicación.
- el médico debe monitorear la condición del paciente al inicio de la infusión, principalmente si sufre problemas del hígado, riñón, adrenal, del corazón o de circulación.

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

- Posología y grupo etario

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

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



Posología y grupo etario

Posología

En adultos

La dosificación es de 1g hasta un máximo de 2 g de Lípidos/kg/día. El ritmo de perfusión inicial debe ser lento, y no exceder de 0,1g de Lípidos o de 0,5 ml (10 gotas) por minuto durante 10 minutos y luego se incrementa gradualmente, hasta alcanzar el ritmo requerido después de media hora. No debe excederse nunca de 0,15 g de Lípidos/kg/hora (0,75 ml/kg/hora).

	Adultos: por kg de peso corporal	Adultos de 70 kg.
Dosis habitual de Lípidos	1 a 2 g/kg/día	70 a 140 g/día
Volumen infundido de CLINOLEIC 20%	5 a 10 ml/kg/día	350 a 700 ml/día.

En niños

CLINOLEIC 20% debe administrarse como perfusión continua 24 horas (1 día). Se recomienda no exceder de una dosis diaria de 3 g de Lípidos/kg de peso corporal y a un ritmo de perfusión de 0,15 g de lípidos/kg de peso corporal/ h.

La dosis diaria debe incrementarse gradualmente durante la primera semana de administración.

En niños prematuros y con bajo peso al nacer

La utilización de CLINOLEIC 20% está limitada en niños pequeños prematuros de 28 semanas de gestación o más.

CLINOLEIC 20% debe administrarse como perfusión continua durante 24 h/día. La dosis diaria inicial debe estar entre 0,5 - 1,0 g Lípidos/kg de peso corporal. La dosis inicial puede incrementarse en 0,5-1,0 g Lípidos/kg de peso corporal cada 24 h hasta llegar a una dosis diaria de 2,0 g de Lípidos/kg de peso corporal.

Forma de administración

- Para perfusión intravenosa.
- Cuando se administra en neonatos y niños menores de 2 años, tanto la bolsa como los sistemas de administración deben protegerse de la luz, desde la preparación hasta que se finalice la administración (ver secciones



Advertencias y Precauciones especiales de uso e Instrucciones de Uso, Manejo y Disposición).

- Se recomienda que después de abrir la bolsa, el contenido se use inmediatamente y no se almacene para la perfusión posterior.
- Consulte las instrucciones de administración, preparación y manejo de la emulsión para perfusión (consulte sección Instrucciones de Uso/Manejo y Eliminación)
- La dosis depende del gasto de energía, el estado clínico del paciente, el peso corporal y la capacidad de metabolizar Clinoleic 20%, así como energía adicional administrada por vía oral/enteral. Por lo tanto, la dosis debe ser individualizada y el tamaño de la bolsa debe ser elegido adecuadamente.
- La dosis máxima diaria de Clinoleic debe estar basada en los requerimientos nutricionales totales individuales y la tolerancia del paciente.
- Clinoleic 20% puede ser administrado por vía central o periférica, cuando se infunde solo como complemento a la nutrición oral o enteral. Cuando se administra como parte de una mezcla (por ejemplo, junto con glucosa y/o aminoácidos) debe elegirse la vía de administración en función de la osmolaridad de la mezcla final.
- La velocidad de administración debe aumentarse gradualmente durante la primera hora.
- La velocidad de administración debe ajustarse teniendo en cuenta la dosis que se administre, la ingesta diaria de volumen y la duración de la perfusión (consulte sección Sobredosis). La duración recomendada de la perfusión de una bolsa de nutrición parenteral es entre 12 y 24 horas, dependiendo del estado clínico. El tratamiento con nutrición parenteral puede continuarse durante el tiempo que lo requiera la condición del paciente.
- Se recomienda el uso de un filtro final durante la administración de soluciones de nutrición parenteral. Usar un filtro de 1.2 micras durante la administración de Clinoleic 20% (solo o como parte de una mezcla). No usar filtros menores a 1.2 micras de tamaño de poro, con las emulsiones de lípidos

No debe ser utilizada la vía intradérmica (intralesional) ya que puede ocasionar recidivas

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir allegado mediante radicado 20201072755.

**3.1.9.6 RIVOTRIL TABLETAS 2,0 MG
RIVOTRIL TABLETAS 0,5 MG
RIVOTRIL SOLUCIÓN ORAL 2,5 MG/ML**

Expediente : 63502 / 63504 / 63503
Radicado : 20191238468 / 20201229996 / 20211118484
20191239645 / 20201229995 / 20211118522

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



20191239650 / 20201229942 / 20211118120

Fecha : 18/06/2021

Interesado : Productos Roche S.A.

Composición:

- Cada tableta contiene 2 mg de Clonazepam
- Cada tableta contiene 0.5 mg de Clonazepam
- Cada mL contiene 2.5 mg de Clonazepam

Forma farmacéutica:

- Tableta
- Tableta
- Solución oral

Indicaciones:

Epilepsia

Rivotril está indicado -principalmente como tratamiento complementario o en casos resistentes al tratamiento- en la mayoría de las formas de epilepsia, especialmente las crisis de ausencia, incluidas las crisis de ausencia atípicas; el síndrome de lennox-gastaut; y las crisis mioclónicas y atónicas. En lo que respecta a los espasmos infantiles (incluido el síndrome de west) y las crisis tónicoclónicas, solo está indicado como tratamiento complementario o en casos resistentes al tratamiento.

Trastorno de pánico

Rivotril está indicado para tratar los trastornos de pánico (angustia), con o sin agorafobia como apoyo a las terapias de comportamiento. Mayores de 18 años

Contraindicaciones:

Rivotril está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al clonazepam o a cualquiera de los excipientes del medicamento, y en pacientes con insuficiencia respiratoria grave o insuficiencia hepática grave, dado que las benzodiacepinas pueden provocar una encefalopatía hepática.

Los comprimidos y gotas de rivotril están contraindicados en el tratamiento de trastornos de pánico en pacientes con antecedentes de apnea del sueño.

Las ampollas de rivotril contienen alcohol bencílico. Se han notificado casos de deficiencias neuropsiquiátricas permanentes y de insuficiencia multiorgánica asociados al alcohol bencílico, por lo que se evitará la administración a neonatos, sobre todo a los prematuros.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2021022727 de 10 de junio de

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



2021, 2021023496 de 16 de Junio de 2021 y 2021023497 de 16 de Junio de 2021 en el sentido de:

- Revocar el Artículo primero de la Resolución 2021022727, 2021023496 y 2021023497, en lo referente a modificar las indicaciones y la posología del producto de la referencia.
- Revocar el Artículo segundo que niega el Inserto/ Información Para Prescribir versión CDS 8.0 de junio de 2019 para los productos RIVOTRIL® TABLETAS 2,0 mg, RIVOTRIL® TABLETAS 0,5 mg y RIVOTRIL SOLUCIÓN ORAL 2,5 MG/ML bajo los radicados No. 20191238468, 20191239645, y 20191238650 de conformidad con los argumentos expuestos y en consecuencia se sirvan mantener las indicaciones y posología actuales los productos RIVOTRIL® TABLETAS 2,0 mg, RIVOTRIL® TABLETAS 0,5 mg y RIVOTRIL SOLUCIÓN ORAL 2,5 MG/ML y a aprobar el Inserto/ Información Para Prescribir versión CDS 8.0 de junio de 2019.

CONCEPTO: Revisado el recurso de reposición presentado por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos no encuentra argumentos para modificar el concepto del Acta 01 de 2021 numeral 3.1.9.4, y le recuerda al interesado la siguiente advertencia contenida en la etiqueta para el mismo producto en agencias de referencia: *“la efectividad de Clonazepan en uso a largo plazo, esto es, por más de 9 semanas, no ha sido sistemáticamente estudiado en ensayos clínicos controlados”*, la cual va en línea con el concepto de la Sala y algunas publicaciones recientes tales como: 1) *Breilmann J, Girlanda F, Guaiana G, Barbui C, Cipriani A, Castellazzi M, Bighelli I, Davies SJC, Furukawa TA, Koesters M. Benzodiazepines versus placebo for panic disorder in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 3. Art. No.: CD010677. DOI: 10.1002/14651858.CD010677.pub2;* 2) *NICE (2020). Generalised anxiety disorder and panic disorder in adults: management Clinical guideline [CG113] Published: 26 January 2011 Last updated: 26 July 2019;* 3) *Andrews G, Bell C, Boyce P, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of panic disorder, social anxiety disorder and generalised anxiety disorder. Australian & New Zealand Journal of Psychiatry. 2018;52(12):1109-1172. doi:10.1177/0004867418799453.*

Por todo lo anterior, la Sala ratifica el concepto de dicha Acta.

3.1.9.7 LORAZEPAM 2 MG TABLETAS

Expediente : 227599
Radicado : 20211158931
Fecha : 10/08/2021
Interesado : SANOFI AVENTIS DE COLOMBIA S.A.

Composición:

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



Cada tableta contiene Lorazepam 2,09900mg

Forma farmacéutica: tableta

Indicaciones:

Ansiolítico

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a las benzodiazepinas, miastemia grave. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática. Puede producir somnolencia, por lo tanto debe evitarse manejar vehículos y ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante. Medicamento de control especial, úsese bajo estricta vigilancia médica, medicamento susceptible de causar dependencia

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Información para prescribir versión CO_Lorazepam_TAB_2MG_PI_L. Fecha de revisión 04/08/2021 allegada mediante radicado 20211158931

Nueva dosificación / grupo etario

ADMINISTRACION Y POSOLOGIA

La dosis y la duración de la terapia deben ser individualizadas. Debe prescribirse la dosis efectiva más baja, por el menor tiempo posible. El riesgo de la abstinencia y el fenómeno de rebote es grande después de la discontinuación abrupta; por lo tanto, el medicamento debe ser discontinuado gradualmente (ver Advertencias especiales). La prolongación del periodo de tratamiento no debe tener lugar sin una reevaluación de la necesidad de una terapia continuada.

El rango recomendado de la dosis es de 2 a 6 mg/día, pero la dosis puede variar de 1 a 10 mg/día. Los aumentos de la dosis de lorazepam deberían ser hechos gradualmente ayudando de esta forma a evitar que se presenten los eventos adversos. La dosis vespertina deber ser incrementada antes que las dosis matutinas.

Manejo a corto plazo de los trastornos de ansiedad: La dosis inicial recomendada es de 2 a 3 mg/día, en dosis divididas 2 ó 3 veces diariamente.

Insomnio asociado con ansiedad: La dosis recomendada es de 0.5 a 4 mg/día, a la hora de acostarse.

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



Síndrome de abstinencia por alcohol: La dosis inicial recomendada es de 2 a 3 mg/día, en dosis divididas 2 ó 3 veces diariamente. Prevención del delirium tremens: La dosis inicial recomendada es de 2 a 3 mg/día, en dosis divididas 2 ó 3 veces diariamente.

Premedicación quirúrgica: La dosis recomendada es de 2 a 4 mg la noche antes de un procedimiento y/o 1-2 horas antes del procedimiento. LORAZEPAM se utiliza junto con medicamentos antieméticos estándar para la profilaxis y el tratamiento sintomático de la náusea y el vómito asociados con la quimioterapia para el cáncer: La dosis recomendada es de 1 mg a la hora de acostarse la noche antes de la quimioterapia y/o 1 mg administrado 60 minutos antes de la quimioterapia, y repetidos 6 horas o 12 horas después de la quimioterapia si fuera necesario.

Pacientes débiles o ancianos: En pacientes ancianos o débiles la dosis inicial debe reducirse aproximadamente en un 50% y se debe ir ajustando de acuerdo con las necesidades y la tolerancia.

Uso en pacientes con deterioro hepático: La dosis en pacientes con insuficiencia hepática severa debe ser ajustada gradualmente de acuerdo con la respuesta del paciente. Las dosis bajas pueden ser suficientes en estos pacientes (ver Precauciones).

Uso en pacientes con deterioro renal: No hay recomendaciones específicas en la dosificación (ver Farmacocinética).

Pacientes de edad avanzada:

Para pacientes de edad avanzada, reduzca la dosis inicial en aproximadamente 50% y ajuste la dosis según sea necesario y tolerado (ver sección de precauciones).

Nuevas precauciones o advertencias

ADVERTENCIAS ESPECIALES: El uso de benzodiazepinas, incluyendo el lorazepam, puede conducir a una depresión respiratoria potencialmente fatal. El uso de benzodiazepinas, incluyendo lorazepam, puede conducir a una dependencia física y psicológica (ver Abuso y dependencia). **PRECAUCIONES:** Lorazepam debe ser usado con precaución en pacientes con una función respiratoria comprometida (ejemplo: EPOC, el síndrome de apnea durante el sueño).

Puede emerger la depresión preexistente o empeorarse durante el uso de benzodiazepinas, incluyendo lorazepam. El uso de las benzodiazepinas puede desenmascarar tendencias suicidas en pacientes deprimidos y no debe ser usado sin una terapia antidepresiva adecuada. Los pacientes débiles o ancianos pueden ser más susceptibles a los efectos del lorazepam; por lo tanto, estos pacientes deben ser monitorizados frecuentemente y se debe ajustar la dosis cuidadosamente de acuerdo con la respuesta del paciente (ver Dosis y administración).

Ocasionalmente se han reportado reacciones paradójicas durante el uso de benzodiazepinas (ver Reacciones adversas). Tales reacciones son más frecuentes en niños y en ancianos. En caso de que esto ocurra, se debe suspender el uso del medicamento.

Uso en pacientes con deterioro hepático: Como con todas las benzodiazepinas, el uso de lorazepam puede empeorar la encefalopatía hepática; por lo tanto, lorazepam debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia hepática severa y/o encefalopatía.

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



USO GERIATRICO: Ver secciones de Dosis y administración y Precauciones. INFORMACION DE SEGURIDAD PRECLINICA: El glucurónido de lorazepam, el mayor metabolito de lorazepam, no tiene actividad demostrable sobre el sistema nervioso central de los animales. Carcinogenicidad: En un estudio experimental durante 18 meses con lorazepam oral en ratas y ratones, no existió evidencia que se haya presentado un potencial carcinogénico. Mutagenicidad: Un estudio de la actividad mutagénica de Lorazepam experimental en *Drosophila melanogaster*, indicó que este agente era inactivo desde el punto de vista de mutación. Deterioro de la fertilidad: En un estudio de preimplantación llevado a cabo en ratas utilizando lorazepam oral a una dosis de 20 mg/kg, no se evidenció deterioro de la fertilidad.

Pacientes de edad avanzada:

Lorazepam debe usarse con precaución en ancianos debido al riesgo de sedación y/o debilidad musculoesquelética que puede incrementar el riesgo de caídas, con graves consecuencias en esta población. Los pacientes de edad avanzada deben recibir una dosis reducida (ver sección administración y dosificación).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que las indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias, posología y grupo etario aprobadas para el principio activo de Lorazepam tabletas para uso oral son:

Indicaciones:

Tratamiento a corto plazo de estados de ansiedad, asociados o no a trastornos funcionales u orgánicos, incluida la ansiedad asociada a la depresión y la ansiedad ligada a procedimientos quirúrgicos y/o diagnósticos, y en preanestesia.

Tratamiento a corto plazo del insomnio asociado con la ansiedad.
Las benzodiazepinas solo están indicadas cuando el trastorno causa o está asociado con angustia o deterioro clínicamente significativo en áreas sociales, ocupacionales u otras áreas importantes del funcionamiento.

Nueva dosificación:

La dosis y la duración de la terapia deben ser individualizadas. Se debe prescribir la dosis efectiva más baja, por el menor tiempo posible. El riesgo de la abstinencia y el fenómeno de rebote son grandes después de la discontinuación abrupta; por lo tanto, el medicamento debe ser discontinuado gradualmente.

En ciertos casos puede ser necesario prolongar el tratamiento más allá del período recomendado; dicha decisión sólo puede ser adoptada por el médico al cargo del paciente tras sopesar la evolución del mismo.

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



En general, las benzodiazepinas únicamente deben ser prescritas para periodos cortos de tiempo solamente (de 2-4 semanas). No se recomienda el uso continuo a largo plazo de lorazepam. La duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. Se deberá reevaluar al paciente a intervalos regulares, incluyendo la necesidad de continuar el tratamiento especialmente en aquellos pacientes libres de síntomas. De forma general, la duración total del tratamiento no debe superar las 8-12 semanas, incluyendo la retirada gradual del mismo.

El rango recomendado de la dosis es de 2 a 6 mg/día, pero la dosis puede variar de 0.5 a 10 mg/día. La dosis puede aumentarse o disminuirse de acuerdo con las necesidades o edad del paciente y a criterio del facultativo. Los aumentos en la dosis de Lorazepam deberían ser hechos gradualmente ayudando de esta forma a evitar que se presenten los eventos adversos. La dosis vespertina debe ser incrementada antes que las dosis matutinas.

Manejo a corto plazo de los trastornos de ansiedad:

La dosis inicial recomendada es de 0.5 a 3 mg/día, en dosis divididas 2 ó 3 veces diariamente.

Insomnio asociado con ansiedad:

La dosis recomendada es de 0.5 a 4 mg/día, a la hora de acostarse.

Población pediátrica:

No se dispone de datos en niños (menores de 6 años) y, por tanto, no se recomienda la prescripción de Lorazepam a niños pequeños.

Pacientes débiles o ancianos:

En pacientes ancianos o débiles, la dosis inicial debe reducirse aproximadamente en un 50% y se debe ir ajustando de acuerdo a las necesidades y a la tolerancia. Los pacientes ancianos pueden responder a dosis menores, siendo suficiente la mitad de la dosis de adultos.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática:

Los pacientes con insuficiencia hepática pueden responder a dosis menores siendo suficiente la mitad de la dosis de adultos. La dosis en pacientes con insuficiencia hepática severa debe ser ajustada gradualmente de acuerdo a la respuesta del paciente.

Acta No. 19 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:

Los pacientes con insuficiencia renal pueden responder a dosis menores siendo suficiente la mitad de la dosis de adultos.

La Sala considera que las contraindicaciones, precauciones y advertencias del producto deben figurar como aparece a continuación, por tanto, deben incluir esta información en un inserto:

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a las benzodiazepinas o a cualquiera de los componentes de la fórmula.
- Síndrome de apnea del sueño.
- Insuficiencia respiratoria severa.
- Glaucoma de ángulo estrecho.

Ativan 2 mg: Contiene tartrazina que puede producir reacciones alérgicas tales como urticaria, angioedema, broncoconstricción y/o shock anafiláctico en pacientes con sensibilidad a la tartrazina.

Precauciones y advertencias:

Advertencias especiales y precauciones:

El uso concomitante de benzodiazepinas y opioides puede producir sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte. Se debería limitar la dosis y la duración del tratamiento al mínimo requerido.

Las benzodiazepinas no están recomendadas para el tratamiento de primera línea de la enfermedad psicótica.

Las benzodiazepinas no deben usarse solas para el tratamiento de la ansiedad asociada a depresión (riesgo de suicidio).

Las benzodiazepinas deben utilizarse con precaución extrema en aquellos pacientes con antecedentes de consumo de drogas o alcohol.

Nunca debe prolongarse el tratamiento sin una reevaluación de la situación del paciente.

Puede ser útil informar al paciente al comienzo del tratamiento de que éste es de duración limitada y explicarle de forma precisa cómo disminuir la dosis progresivamente. Además, es importante que el paciente sea consciente de la

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



posibilidad de aparición de un fenómeno de rebote, lo que disminuirá su ansiedad ante los síntomas que pueden aparecer al suprimir la medicación.

Al utilizar las benzodiazepinas de acción corta en ciertas indicaciones puede suceder que el cuadro de retirada se manifieste con niveles plasmáticos terapéuticos, especialmente si la dosis utilizada era alta.

Reacciones generales: Han sido reportadas reacciones anafilácticas/anafilactoides graves con el uso de benzodiazepinas. Casos de angioedema involucrando la lengua, glotis o laringe han sido reportados en pacientes después de recibir la primera o subsecuente dosis de benzodiazepinas. Algunos pacientes que toman benzodiazepinas han tenido síntomas adicionales tales como disnea, estrechamiento de garganta, o náuseas y vómito. Algunos pacientes han requerido tratamiento médico en el servicio de urgencias. Si el angioedema involucra la lengua, glotis o laringe, la obstrucción de las vías aéreas puede ocurrir y ser fatal. Los pacientes que desarrollan angioedema después del tratamiento con una benzodiazepina no deben ser expuestos de nuevo a este fármaco.

Reacciones psiquiátricas y paradójicas: Ocasionalmente se han reportado reacciones paradójicas durante el uso de benzodiazepinas (ver sección 11). En el tratamiento con benzodiazepinas, incluido lorazepam, pueden reaparecer depresiones pre-existentes o empeoramiento del estado depresivo. Además, pueden quedar enmascaradas las tendencias al suicidio de los pacientes depresivos, lo que hace necesario el uso concomitante de una terapia antidepresiva adecuada. Las benzodiazepinas pueden producir reacciones tales como, intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, delirios, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inadecuado y otros efectos adversos sobre la conducta. Estas reacciones son más frecuentes en niños y ancianos. En caso de que esto ocurriera, se deberá suspender el tratamiento.

Amnesia: Las benzodiazepinas pueden inducir una amnesia anterógrada. Este hecho ocurre más frecuentemente transcurridas varias horas tras la administración del medicamento por lo que, para disminuir el riesgo asociado, los pacientes deberían asegurarse de que van a poder dormir de forma ininterrumpida durante 7-8 horas.

Epilepsia: La abstinencia de las benzodiazepinas en pacientes con trastornos convulsivos puede asociarse con un aumento temporal en la frecuencia y/o gravedad de las convulsiones.

Miastenia gravis: El Lorazepam podría aumentar la debilidad muscular en la miastenia grave y se debe usar con precaución en esta afección.

Grupos especiales de pacientes:

Acta No. 19 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 respiratoria: El uso de benzodiazepinas, incluyendo el lorazepam puede conducir a una depresión respiratoria potencialmente fatal. Lorazepam debe ser usado con precaución en pacientes con una función respiratoria comprometida (ejemplo: EPOC, el síndrome de apnea durante el sueño). La dosis a utilizar en pacientes con insuficiencia respiratoria leve o moderada deberá ser menor por el riesgo asociado de depresión respiratoria como por ejemplo en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Uso en niños, ancianos y pacientes debilitados: Las benzodiazepinas no deben administrarse a niños a no ser que sea estrictamente necesario; la duración del tratamiento debe ser la mínima posible. Los ancianos y pacientes debilitados deben recibir una dosis menor dado que son más susceptibles a los efectos del fármaco. La monitorización de estos pacientes debe realizarse frecuentemente, con el fin de ajustar en cada caso la dosis.

Uso en pacientes con deterioro de la función renal/hepática y las discrasias sanguíneas: Los pacientes con insuficiencia renal deben usar las benzodiazepinas con precaución y puede ser recomendable reducir la dosis.

Como con todas las benzodiazepinas, el uso de lorazepam puede empeorar la encefalopatía hepática; por lo tanto, lorazepam debe ser usado con precaución y puede ser recomendable reducir la dosis en pacientes con insuficiencia hepática y/o encefalopatía. En raras ocasiones, algunos pacientes que toman benzodiazepinas han desarrollado discrasias sanguíneas, y algunos han tenido elevaciones de las enzimas hepáticas. Al igual que con otras benzodiazepinas, se recomiendan los recuentos sanguíneos periódicos y las pruebas de función hepática.

Abuso y dependencia:

El uso de benzodiazepinas, incluyendo lorazepam, puede generar dependencia física y/o psicológica, y síndrome de abstinencia, luego de la interrupción abrupta en las personas dependientes. El riesgo de dependencia se aumenta con las dosis más altas y con el uso a largo plazo, así como en pacientes con antecedentes de alcoholismo o de abuso de drogas o en pacientes con trastornos significativos de la personalidad. La dependencia potencial se reduce cuando lorazepam se utiliza en dosis apropiadas en un tratamiento a corto plazo.

En general, las benzodiazepinas únicamente deben ser prescritas para periodos cortos de tiempo solamente (de 2-4 semanas). No se recomienda el uso continuo a largo plazo de lorazepam.

La suspensión abrupta del tratamiento puede ocasionar síntomas de abstinencia (por ejemplo, el insomnio por rebote) inclusive con dosis recomendadas por periodos cortos de tiempo como de una semana de terapia. Se debe evitar la discontinuación

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



abrupta de lorazepam y se debe programar una disminución gradual de la dosis después de una terapia de largo plazo. Los síntomas reportados cuando se descontinúan las benzodiazepinas incluyen: dolor de cabeza, ansiedad, tensión, depresión, insomnio, desasosiego, confusión, irritabilidad, sudoración, fenómeno de rebote, disforia, mareo, desrealización, despersonalización, hiperacusia, adormecimiento/hormigueo de las extremidades, hipersensibilidad a la luz, al ruido y a los cambios físicos de contacto/percepción, movimientos involuntarios, náusea, vómito, diarrea, pérdida del apetito, alucinaciones/delirio, convulsiones/ataques, temblor, cólicos abdominales, mialgia, agitación, palpitaciones, taquicardia, ataques de pánico, vértigo, hiperreflexia, pérdida momentánea de la memoria e hipertermia. Las convulsiones pueden ser más comunes en pacientes con trastornos convulsivos preexistentes o aquellos que reciben medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo como los antidepresivos.

Existe evidencia de que se puede desarrollar tolerancia a los efectos sedantes de las benzodiazepinas.

Se puede presentar abuso potencial del lorazepam, especialmente en pacientes con historia de abuso con el alcohol y /o las drogas.

Embarazo, lactancia y efectos sobre la capacidad para conducir:

Embarazo:

Lorazepam no debe ser usado durante el embarazo.

Si el producto se prescribe a una mujer que pudiera quedar embarazada durante el tratamiento, se le recomendará que a la hora de planificar un embarazo o de detectar que está embarazada, contacte con su médico para proceder a la retirada del tratamiento.

Un riesgo aumentado de malformaciones congénitas asociadas con el uso de benzodiazepinas durante el primer trimestre del embarazo ha sido sugerido en varios estudios. En humanos, las muestras de sangre obtenidas del cordón umbilical indican que se produce la transferencia placentaria de las benzodiazepinas y de sus metabolitos glucuronizados.

Los niños nacidos de madres que toman benzodiazepinas, de forma crónica durante varias semanas del embarazo o durante el último periodo del embarazo, pueden desarrollar dependencia física y desencadenar síndrome de abstinencia en el periodo postnatal. Si por estricta exigencia médica, se administra el producto durante una fase tardía del embarazo, o a altas dosis durante el parto, es previsible que puedan aparecer efectos sobre el neonato como hipoactividad, hipotonía, hipotermia, apnea, depresión respiratoria moderada, problemas para la alimentación y desequilibrio en la respuesta metabólica al estrés del frío.

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



Lactancia:

Se ha detectado lorazepam en la leche materna; por lo tanto, su uso está contraindicado en madres lactantes, a menos que el beneficio real en la mujer sobrepase el riesgo potencial para el niño.

En neonatos bajo alimentación materna de madres que usan benzodiazepinas ha ocurrido sedación y la incapacidad para succionar. Estos recién nacidos deberán ser vigilados para detectar alguno de los efectos farmacológicos mencionados (incluyendo sedación e irritabilidad).

Efectos en actividades que requieren concentración:

Al igual que todos los medicamentos que actúan en el SNC, los pacientes deben ser advertidos de no operar maquinaria peligrosa o vehículos automotores, hasta que se conozca que ellos no presentan mareo o somnolencia por el uso de lorazepam. Por último, la Sala considera que debe ajustar el inserto e información para prescribir al presente concepto.

**3.1.9.8 SEROQUEL® 25 MG TABLETA RECUBIERTA
SEROQUEL® 100 MG TABLETA RECUBIERTA
SEROQUEL® 200 MG TABLETA RECUBIERTA
SEROQUEL® 300 MG**

Expediente : 224719 / 224715 / 224717 / 19960787
Radicado : 20211175018 / 20211175024 / 20211175027 / 20211175030
Fecha : 31/08/2021
Interesado : ASTRAZENECA DE COLOMBIA S.A.S.

Composición:

- Cada comprimido recubierto contiene Fumarato de Quetiapina equivalente a 25 mg de Quetiapina.
- Cada comprimido recubierto contiene Fumarato de Quetiapina equivalente a 100 mg de Quetiapina.
- Cada comprimido recubierto contiene Fumarato de Quetiapina equivalente a 200 mg de Quetiapina.
- Cada comprimido recubierto contiene Fumarato de Quetiapina equivalente a 300 mg de Quetiapina.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

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



Indicado para el tratamiento de:

Esquizofrenia

Trastorno bipolar incluyendo:

- episodios maníacos asociados con trastorno bipolar.
- episodios depresivos asociados con trastorno bipolar.
- tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar i (episodio maníaco, maníaco mixto o depresivo) como monoterapia o en combinación con un estabilizador del ánimo (litio o valproato).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto, embarazo y lactancia.

Nuevas advertencias y precauciones

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se requiere evaluación oftalmológica periódica durante el tratamiento. Su venta debe ser bajo fórmula médica y debe usarse bajo estricta vigilancia médica.

No se ha evaluado la eficacia y seguridad a largo plazo como tratamiento adicional en pacientes con tdm, sin embargo, se ha evaluado la eficacia y seguridad en monoterapia a largo plazo en pacientes adultos.

Población pediátrica

Quetiapina no está recomendada para el uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la falta de datos para avalar su uso en este grupo de edad. Los ensayos clínicos con quetiapina han demostrado que además del conocido perfil de seguridad identificado en adultos, ciertos acontecimientos adversos se produjeron con una mayor frecuencia en niños y adolescentes en comparación con los adultos (aumento del apetito, elevaciones de la prolactina sérica, vómitos, rinitis y síncope) o podrían tener diferentes implicaciones en niños y adolescentes (síntomas extrapiramidales e irritabilidad) y se identificó uno que no se había observado previamente en los estudios en adultos (aumentos de la presión arterial). Se han observado también cambios en las pruebas de la función tiroidea en niños y adolescentes.

Además, no se han estudiado más allá de las 26 semanas las implicaciones de seguridad a largo plazo del tratamiento con quetiapina sobre el crecimiento y la maduración. No se conocen las implicaciones a largo plazo para el desarrollo cognitivo y del comportamiento.

En los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes niños y adolescentes, quetiapina se asoció con una mayor incidencia de síntomas extrapiramidales (sep) en

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



comparación con placebo en pacientes tratados para la esquizofrenia, manía bipolar y depresión bipolar.

Suicidio / ideas suicidas o deterioro clínico

La depresión se asocia con un aumento del riesgo de ideas suicidas, autolesiones y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se consigue una remisión importante. Los pacientes deben vigilarse estrechamente hasta conseguir una mejora, lo cual puede necesitar varias semanas de tratamiento o incluso más. La experiencia clínica general muestra que el riesgo de suicidio puede ser mayor durante las etapas iniciales de la recuperación.

Además, no se han estudiado más allá de las 26 semanas las implicaciones de seguridad a largo plazo del tratamiento con quetiapina sobre el crecimiento y la maduración. No se conocen las implicaciones a largo plazo para el desarrollo cognitivo y del comportamiento.

La quetiapina está indicada para otras enfermedades psiquiátricas que también pueden asociarse con un mayor riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, puede haber comorbilidad entre tales enfermedades y el trastorno depresivo mayor. Por consiguiente, al tratar a pacientes con otras enfermedades psiquiátricas, deben tomarse las mismas precauciones que en el trastorno depresivo mayor.

Se sabe que los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio ó los que presentan un grado importante de ideas suicidas antes de comenzar el tratamiento, están expuestos a un mayor riesgo de ideas suicidas o intentos de suicidio, por lo que deben ser objeto de una estricta vigilancia durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de medicamentos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un aumento del riesgo de comportamiento suicida con los antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años.

El tratamiento farmacológico se debe acompañar de una estrecha supervisión de los pacientes y, en particular de los de alto riesgo, especialmente al inicio del tratamiento y en cambios posteriores de dosis. Los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento clínico, comportamientos o pensamientos suicidas y cambios inusuales en el comportamiento y buscar inmediatamente asesoramiento médico si se presentan estos síntomas.

En estudios clínicos, a corto plazo, controlados con placebo de pacientes con episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar, se observó un aumento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio en pacientes adultos jóvenes (más jóvenes de 25 años de edad) que fueron tratados con quetiapina en comparación con los tratados con placebo (3,0% frente a 0%, respectivamente). En estudios clínicos de pacientes con tdm la incidencia de acontecimientos relacionados con el suicidio observada en pacientes adultos jóvenes (más jóvenes de 25 años de edad) fue del 2,1% (3/144) para quetiapina y del 1,3% (1/75) para placebo.

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



Riesgo metabólico

Dado el riesgo observado de empeoramiento en su perfil metabólico, incluyendo cambios en el peso, glucosa en sangre (ver hiperglucemia) y lípidos, lo cual fue observado en estudios clínicos, los parámetros metabólicos de los pacientes se deben evaluar en el momento de inicio del tratamiento, y los cambios en estos parámetros se deben controlar regularmente durante el transcurso del tratamiento.

Un empeoramiento de estos parámetros, se debe controlar de una forma clínicamente apropiada.

Síntomas extrapiramidales

En ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes adultos, quetiapina se asoció con un aumento en la incidencia de síntomas extrapiramidales (sep) en comparación con placebo en pacientes tratados por episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor. El uso de quetiapina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o angustiosa y la necesidad de moverse a menudo acompañada por una incapacidad para sentarse o quedarse quieto. Esto es más probable que ocurra en las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollan estos síntomas, un aumento de la dosis puede ser perjudicial.

Discinesia tardía

Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, se debe considerar la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con quetiapina. Los síntomas de discinesia tardía pueden empeorar o incluso aparecer tras la interrupción del tratamiento.

Somnolencia y mareo

El tratamiento con quetiapina se ha asociado con somnolencia y síntomas relacionados, tales como sedación. En ensayos clínicos para el tratamiento de pacientes con depresión bipolar y trastorno depresivo mayor, su comienzo tuvo lugar por lo general en los 3 primeros días de tratamiento y fue predominantemente de intensidad de leve a moderada. Los pacientes que experimenten somnolencia de intensidad fuerte podrían requerir un contacto más frecuente durante un mínimo de 2 semanas desde el comienzo de la somnolencia, o hasta que mejoren los síntomas y podría ser necesario que se considerara la interrupción del tratamiento.

Hipotensión ortostática

El tratamiento con quetiapina se ha relacionado con hipotensión ortostática y mareo asociado que, como la somnolencia, tiene comienzo normalmente durante el período inicial de ajuste de la dosis. Esto podría aumentar la aparición de lesiones accidentales (caídas), especialmente en los pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes de que actúen con precaución hasta que se familiaricen con los posibles efectos de la medicación. Quetiapina se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, enfermedad cerebrovascular u otras condiciones que predispongan a la hipotensión. Se debe considerar una reducción de la dosis o un ajuste

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



de dosis más gradual si se produce hipotensión ortostática, especialmente en pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente.

Síndrome de apnea del sueño

Se ha comunicado síndrome de apnea del sueño en pacientes que utilizan quetiapina. Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes que reciben de forma concomitante depresores del sistema nervioso central y que tienen antecedentes o riesgo de apnea del sueño, como aquellos con sobrepeso/obesos o que son varones.

Neutropenia severa y agranulocitosis

Se ha reportado neutropenia severa (recuento de neutrófilos $<0.5 \times 10^9/l$) en estudios clínicos.

La mayoría de estos casos se presentaron durante los dos primeros meses del tratamiento con quetiapina y no se observó ninguna relación aparente con la dosis.

Los posibles factores de riesgo de neutropenia son un bajo recuento de leucocitos preexistentes y antecedentes de neutropenia yatrogénica. Sin embargo, algunos casos ocurrieron en pacientes sin factores de riesgo pre-existentes. Se debe interrumpir la administración de quetiapina en pacientes con un recuento de neutrófilos $<1,0 \times 10^9/l$. Se debe observar a los pacientes en cuanto a la aparición de signos y síntomas de infección y se debe realizar un seguimiento de los recuentos de neutrófilos (hasta que superen $1,5 \times 10^9/l$) se debe considerar la posibilidad de neutropenia en pacientes que presenten infección o fiebre, particularmente en ausencia de factor(es) predisponente(s) obvio(s), y se debe manejar según sea clínicamente apropiado.

Se debe advertir a los pacientes de que informen inmediatamente sobre la aparición de signos/síntomas consistentes con agranulocitosis o infección (por ejemplo, fiebre, debilidad, letargo, o dolor de garganta), en cualquier momento durante el tratamiento con seroquel. Estos pacientes deben tener un rgb y conseguir un recuento absoluto de neutrófilos (ran) de inmediato, especialmente en ausencia de factores de predisposición.

Peso

Se ha notificado aumento de peso en pacientes que han sido tratados con quetiapina, y deben ser supervisados realizándose un control clínico adecuado de acuerdo con las guías para el uso de antipsicóticos.

Hiperglucemia

El consumo de estos medicamentos puede exacerbar una diabetes preexistente o producir trastornos metabólicos como hiperglucemia o hiperglicemia. . En algunos casos, se ha notificado un aumento previo del peso corporal que puede ser un factor predisponente. Se aconseja un control clínico adecuado de acuerdo con las guías para el uso de antipsicóticos. En pacientes tratados con cualquier agente antipsicótico, incluida la quetiapina, se deben observar los signos y síntomas de hiperglucemia, (tales como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad); en los pacientes con diabetes mellitus o con factores de riesgo para la diabetes

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



mellitus se debe controlar regularmente el empeoramiento del control de glucosa. Se debe controlar regularmente el peso.

Lípidos

Se han observado elevaciones de los triglicéridos, colesterol ldl y total, y reducciones en el hdl en los estudios clínicos sobre la quetiapina. Los cambios en los lípidos deben ser objeto de un tratamiento clínico adecuado.

Tromboembolismo venoso (tev)

Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (tev) con medicamentos antipsicóticos. Ya que los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo presentan factores de riesgo adquiridos de tev, se deben identificar todos los posibles factores de riesgo de tev antes y durante el tratamiento con quetiapina y llevar a cabo las medidas preventivas.

Pancreatitis

Se ha reportado pancreatitis en estudios clínicos y durante la experiencia postmercado. Entre los informes post-mercado, aunque no en todos los casos los pacientes presentaban factores de riesgo, muchos pacientes presentaron factores que se asocian con pancreatitis, como aumento de triglicéridos, cálculos biliares y consumo de alcohol.

Disfagia

Se han notificado casos de disfagia con quetiapina.

Quetiapina debe emplearse con precaución en los pacientes predispuestos a ella.

Estreñimiento y obstrucción intestinal

El estreñimiento representa un factor de riesgo para obstrucción intestinal. Se ha reportado estreñimiento y obstrucción intestinal con quetiapina. Esto incluye informes fatales en pacientes que están en mayor riesgo de obstrucción intestinal, incluyendo aquellos que están recibiendo múltiples medicamentos concomitantes que disminuyen la motilidad intestinal y/o podrían no reportar síntomas de estreñimiento. Los pacientes con obstrucción intestinal/íleo se deben controlar con una monitorización estrecha y atención de urgencia.

Convulsiones

En los estudios clínicos controlados no se encontró una diferencia en la incidencia de convulsiones entre los pacientes tratados con quetiapina y aquellos tratados con un placebo. No se dispone de datos sobre la incidencia de convulsiones en pacientes con antecedentes de trastorno convulsivo. Al igual que con otros antipsicóticos, se recomienda tener precaución al tratar a pacientes con antecedentes epilépticos.

Síndrome neuroléptico maligno

El tratamiento antipsicótico, incluso con quetiapina, se ha asociado con el síndrome maligno por neurolépticos. Sus manifestaciones clínicas abarcan hipertermia, alteración del estado mental, rigidez muscular, inestabilidad autónoma y aumento de las concentraciones de

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



creatinfosfocinasa. En tal caso, debe suspenderse la administración de quetiapina y aplicarse un tratamiento médico adecuado.

Prolongación del qt

En los estudios clínicos, la quetiapina no se asoció con un incremento persistente en los intervalos qt absolutos. Sin embargo, se han notificado casos de prolongación del qt a dosis terapéuticas y en caso de sobredosis. Al igual que con otros antipsicóticos, se debe ejercer precaución al prescribir quetiapina a pacientes con enfermedad cardiovascular o historia familiar de prolongación del qt.

Así mismo, se debe tener precaución cuando se prescriba quetiapina con medicamentos de los que se tenga conocimiento que aumentan el intervalo qt y con neurolépticos concomitantes, especialmente para pacientes con riesgo incrementado de prolongación del qt, por ejemplo, pacientes ancianos, pacientes con síndrome de qt largo congénito, falla cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipokalemia, o hipomagnesemia.

Cardiomiopatía y miocarditis

Se ha reportado cardiomiopatía y miocarditis en estudios clínicos y durante la experiencia post-mercado, aunque no se ha establecido una relación causal con quetiapina. El tratamiento con quetiapina se debe reevaluar en pacientes con sospecha de cardiomiopatía ó miocarditis.

Reacciones adversas cutáneas severas

Las reacciones adversas cutáneas graves (racs), incluido el síndrome de stevens-johnson (sjs), la necrólisis epidérmica tóxica (net) y la reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (dress) son reacciones adversas potencialmente mortales que se han notificado durante la exposición a quetiapina. Las racs suelen presentar una combinación de los siguientes síntomas: exantema cutáneo extenso o dermatitis exfoliativa, fiebre, linfadenopatía y posible eosinofilia. Interrumpir la quetiapina si ocurren reacciones adversas cutáneas graves.

Reacciones agudas de abstinencia

Se han observado síntomas agudos de abstinencia tales como insomnio, náuseas, cefalea, diarrea, vómitos, mareo e irritabilidad después de suspender abruptamente el tratamiento con antipsicóticos, entre ellos la quetiapina. Por lo tanto, se recomienda retirar progresivamente el medicamento durante un periodo de al menos una a dos semanas.

Uso indebido y abuso

Se han reportado casos de uso indebido y abuso. Puede ser necesario tener precaución al prescribir quetiapina a pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o drogas.

Interacciones

Véase también la sección "4.5 interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción".

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



La administración concomitante de quetiapina con inductores potentes de las enzimas hepáticas tales como la carbamazepina o fenitoina puede disminuir considerablemente la exposición sistémica a la quetiapina lo que puede afectar a la eficacia del tratamiento con quetiapina. En pacientes que están siendo tratados con un inductor de enzimas hepáticas, el tratamiento con quetiapina se debe iniciar solamente si el médico considera que los beneficios de quetiapina superan los riesgos de retirar el inductor de enzimas hepáticas. Es importante que todo cambio en el inductor sea gradual, y si se requiere, sea reemplazado por un no inductor (por ejemplo, valproato de sodio).

Pacientes de edad avanzada con demencia senil

Seroquel® no ha sido aprobado para el tratamiento de psicosis asociadas con demencia. Con algunos antipsicóticos atípicos, en ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo realizados en población de pacientes con demencia, se ha observado un aumento de aproximadamente 3 veces en el riesgo de aparición de acontecimientos adversos cerebrovasculares. Se desconoce el mecanismo para este aumento del riesgo. No se puede excluir un aumento del riesgo para otros antipsicóticos o para otras poblaciones de pacientes. Quetiapina se debe utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular.

En un meta-análisis de antipsicóticos atípicos, se determinó que los ancianos con psicosis asociadas con la demencia están expuestos a un mayor riesgo de muerte que los pacientes tratados con un placebo. En dos estudios de 10 semanas controlados con un placebo sobre quetiapina en la misma población de pacientes (n=710; edad promedio de 83 años; rango: 56-99 años), la mortalidad fue del 5.5% en los pacientes tratados con quetiapina frente al 3.2% en el grupo placebo. Los pacientes de estos estudios murieron por varias causas que corresponden a lo previsible en esta población.

Efectos anticolinérgicos (muscarínicos)

La norquetiapina, un metabolito activo de la quetiapina, posee afinidad de moderada a alta por varios subtipos de receptores muscarínicos. Esto contribuye a que los adrs reflejen efectos anticolinérgicos cuando se usa quetiapina a dosis recomendadas, cuando se usa concomitantemente con otros medicamentos que tengan efectos anticolinérgicos, y en el marco de sobredosis. Quetiapina se debe usar con precaución en pacientes que estén recibiendo medicamentos que tengan efectos anticolinérgicos (muscarínicos). Quetiapina se debe usar con precaución en pacientes con una historia actual o previa de retención urinaria, hipertrofia prostática clínicamente significativa, obstrucción intestinal o condiciones relacionadas, presión intraocular aumentada, o glaucoma de ángulo estrecho.

Información adicional

Los datos de quetiapina en combinación con valproato de semisodio o litio en los episodios maníacos agudos moderados a graves son limitados; sin embargo, el tratamiento en combinación fue bien tolerado. Los datos mostraron un efecto aditivo en la semana 3.

Lactosa

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



Los comprimidos de seroquel contienen lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, de insuficiencia de lactasa de lapp o de malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Disfunción sexual:

Aunque no son muchos los casos reportados de impotencia sexual, de llegar a presentar algún síntoma, infórmelo a su médico tratante.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto profesional 1-2021 (: Doc ID-000475078 V. 7.0)
- Información para prescribir versión 1-2021 (: Doc ID-000475078 V. 7.0)

Nueva Dosificación / grupo etario

Adultos

Tratamiento de la esquizofrenia:

SEROQUEL® debe administrarse dos veces al día, con o sin alimentos.

La dosis diaria total durante los primeros 4 días de tratamiento es de 50 mg (Día 1), 100 mg (Día 2), 200 mg (Día 3) y 300 mg (Día 4).

Del Día 4 en adelante, la dosis debe ajustarse hasta alcanzar la dosis eficaz normal de 300 a 450 mg al día. En función de la respuesta clínica y de la tolerancia de cada paciente, la dosis puede ajustarse entre 150 y 750 mg al día.

Tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar:

SEROQUEL® debe administrarse dos veces al día, con o sin alimentos.

La dosis diaria total durante los primeros 4 días de tratamiento es de 100 mg (Día 1), 200 mg (Día 2), 300 mg (Día 3) y 400 mg (Día 4). La dosis puede ajustarse hasta un máximo de 800 mg al día para el Día 6, mediante incrementos de hasta 200 mg al día.

La dosis puede ajustarse entre 200 y 800 mg al día en función de la respuesta clínica y de la tolerancia de cada paciente. La dosis eficaz usual se ubica entre 400 y 800 mg al día.

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



Tratamiento de episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar:

SEROQUEL® debe administrarse una vez al día antes de dormir, con o sin alimentos.

La dosis debe ajustarse de la siguiente manera: 50 mg (Día 1), 100 mg (Día 2), 200 mg (Día 3) y 300 mg (Día 4). La dosis de SEROQUEL® puede ajustarse a 400 mg el Día 5 e incrementarse hasta 600 mg para el Día 8.

El efecto antidepresivo de SEROQUEL® se demostró con dosis de 300 y 600 mg; sin embargo, no se observó ningún beneficio adicional en el grupo tratado con 600 mg (véanse las secciones “4.8 Reacciones adversas” y “5.1 Eficacia clínica”).

Tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I:

Los pacientes que han respondido a una terapia combinada de SEROQUEL® con un estabilizador del ánimo (litio o valproato) durante el tratamiento agudo del desorden bipolar deben continuar con tratamiento de SEROQUEL® a la misma dosis. La dosis de SEROQUEL® puede ser reajustada dentro del rango de dosis eficaz de 400 a 800 mg al día en función de la respuesta clínica y la tolerancia de cada paciente.

Los pacientes que han respondido a SEROQUEL® durante el tratamiento agudo del desorden bipolar deben continuar con tratamiento de SEROQUEL® a la misma dosis. La dosis de SEROQUEL® puede ser reajustada dentro del rango de dosis eficaz de 300 a 800 mg al día en función de la respuesta clínica y la tolerancia de cada paciente.

Pacientes de edad avanzada

Al igual que otros antipsicóticos, SEROQUEL® debe usarse con precaución en personas de edad avanzada, en particular durante el periodo inicial de ajuste de la dosis.

Puede ser necesario reducir la velocidad de ajuste de la dosis, y la dosis terapéutica diaria debe ser más baja que la utilizada en los pacientes más jóvenes. La depuración plasmática media de quetiapina disminuyó entre un 30 y 50% en pacientes de edad avanzada con respecto a pacientes jóvenes.

Niños y Adolescentes

No se ha establecido la seguridad y efectividad de SEROQUEL® en niños menores de 10 años de edad (Ver advertencias y precauciones).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis.

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



Insuficiencia hepática

La quetiapina se metaboliza ampliamente en el hígado, por lo que debe usarse con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática comprobada, en particular durante el período inicial de ajuste de la dosis.

Los pacientes con insuficiencia hepática deben empezar el tratamiento con 25 mg al día. La dosis puede aumentarse con incrementos diarios de 25 a 50 mg hasta alcanzar la dosis eficaz, en función de la respuesta clínica y la tolerancia de cada paciente.

Nuevas precauciones o advertencias

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Se requiere evaluación oftalmológica periódica durante el tratamiento. Su venta debe ser bajo fórmula médica y debe usarse bajo estricta vigilancia médica.

No se ha evaluado la eficacia y seguridad a largo plazo como tratamiento adicional en pacientes con TDM, sin embargo, se ha evaluado la eficacia y seguridad en monoterapia a largo plazo en pacientes adultos.

Población pediátrica

Quetiapina no está recomendada para el uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la falta de datos para avalar su uso en este grupo de edad. Los ensayos clínicos con quetiapina han demostrado que además del conocido perfil de seguridad identificado en adultos, ciertos acontecimientos adversos se produjeron con una mayor frecuencia en niños y adolescentes en comparación con los adultos (aumento del apetito, elevaciones de la prolactina sérica, vómitos, rinitis y síncope) o podrían tener diferentes implicaciones en niños y adolescentes (síntomas extrapiramidales e irritabilidad) y se identificó uno que no se había observado previamente en los estudios en adultos (aumentos de la presión arterial).

Se han observado también cambios en las pruebas de la función tiroidea en niños y adolescentes. Además, no se han estudiado más allá de las 26 semanas las implicaciones de seguridad a largo plazo del tratamiento con quetiapina sobre el crecimiento y la maduración. No se conocen las implicaciones a largo plazo para el desarrollo cognitivo y del comportamiento.

En los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes niños y adolescentes, quetiapina se asoció con una mayor incidencia de síntomas extrapiramidales (SEP) en comparación con placebo en pacientes tratados para la esquizofrenia, manía bipolar y depresión bipolar.

Suicidio / ideas suicidas o deterioro clínico

La depresión se asocia con un aumento del riesgo de ideas suicidas, autolesiones y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se consigue una remisión importante. Los pacientes deben vigilarse estrechamente hasta conseguir una

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



mejora, lo cual puede necesitar varias semanas de tratamiento o incluso más. La experiencia clínica general muestra que el riesgo de suicidio puede ser mayor durante las etapas iniciales de la recuperación.

Además, no se han estudiado más allá de las 26 semanas las implicaciones de seguridad a largo plazo del tratamiento con quetiapina sobre el crecimiento y la maduración. No se conocen las implicaciones a largo plazo para el desarrollo cognitivo y del comportamiento.

La quetiapina está indicada para otras enfermedades psiquiátricas que también pueden asociarse con un mayor riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, puede haber comorbilidad entre tales enfermedades y el trastorno depresivo mayor. Por consiguiente, al tratar a pacientes con otras enfermedades psiquiátricas, deben tomarse las mismas precauciones que en el trastorno depresivo mayor.

Se sabe que los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio ó los que presentan un grado importante de ideas suicidas antes de comenzar el tratamiento, están expuestos a un mayor riesgo de ideas suicidas o intentos de suicidio, por lo que deben ser objeto de una estricta vigilancia durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de medicamentos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un aumento del riesgo de comportamiento suicida con los antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años.

El tratamiento farmacológico se debe acompañar de una estrecha supervisión de los pacientes y, en particular de los de alto riesgo, especialmente al inicio del tratamiento y en cambios posteriores de dosis. Los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento clínico, comportamientos o pensamientos suicidas y cambios inusuales en el comportamiento y buscar inmediatamente asesoramiento médico si se presentan estos síntomas.

En estudios clínicos, a corto plazo, controlados con placebo de pacientes con episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar, se observó un aumento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio en pacientes adultos jóvenes (más jóvenes de 25 años de edad) que fueron tratados con quetiapina en comparación con los tratados con placebo (3,0% frente a 0%, respectivamente). En estudios clínicos de pacientes con TDM la incidencia de acontecimientos relacionados con el suicidio observada en pacientes adultos jóvenes (más jóvenes de 25 años de edad) fue del 2,1% (3/144) para quetiapina y del 1,3% (1/75) para placebo.

Riesgo metabólico

Dado el riesgo observado de empeoramiento en su perfil metabólico, incluyendo cambios en el peso, glucosa en sangre (ver hiperglucemia) y lípidos, lo cual fue observado en estudios clínicos, los parámetros metabólicos de los pacientes se deben evaluar en el momento de inicio del tratamiento, y los cambios en estos parámetros se deben controlar

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



regularmente durante el transcurso del tratamiento. Un empeoramiento de estos parámetros, se debe controlar de una forma clínicamente apropiada.

Síntomas extrapiramidales

En ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes adultos, quetiapina se asoció con un aumento en la incidencia de síntomas extrapiramidales (SEP) en comparación con placebo en pacientes tratados por episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor.

El uso de quetiapina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o angustiosa y la necesidad de moverse a menudo acompañada por una incapacidad para sentarse o quedarse quieto. Esto es más probable que ocurra en las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollan estos síntomas, un aumento de la dosis puede ser perjudicial.

Discinesia tardía

Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, se debe considerar la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con quetiapina. Los síntomas de discinesia tardía pueden empeorar o incluso aparecer tras la interrupción del tratamiento.

Somnolencia y mareo

El tratamiento con quetiapina se ha asociado con somnolencia y síntomas relacionados, tales como sedación. En ensayos clínicos para el tratamiento de pacientes con depresión bipolar y trastorno depresivo mayor, su comienzo tuvo lugar por lo general en los 3 primeros días de tratamiento y fue predominantemente de intensidad de leve a moderada. Los pacientes que experimenten somnolencia de intensidad fuerte podrían requerir un contacto más frecuente durante un mínimo de 2 semanas desde el comienzo de la somnolencia, o hasta que mejoren los síntomas y podría ser necesario que se considerara la interrupción del tratamiento.

Hipotensión ortostática

El tratamiento con quetiapina se ha relacionado con hipotensión ortostática y mareo asociado que, como la somnolencia, tiene comienzo normalmente durante el período inicial de ajuste de la dosis. Esto podría aumentar la aparición de lesiones accidentales (caídas), especialmente en los pacientes de edad avanzada.

Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes de que actúen con precaución hasta que se familiaricen con los posibles efectos de la medicación. Quetiapina se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, enfermedad cerebrovascular u otras condiciones que predispongan a la hipotensión.

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



Se debe considerar una reducción de la dosis o un ajuste de dosis más gradual si se produce hipotensión ortostática, especialmente en pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente.

Síndrome de apnea del sueño

Se ha comunicado síndrome de apnea del sueño en pacientes que utilizan quetiapina. Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes que reciben de forma concomitante depresores del sistema nervioso central y que tienen antecedentes o riesgo de apnea del sueño, como aquellos con sobrepeso/obesos o que son varones.

Neutropenia severa y agranulocitosis

Se ha reportado neutropenia severa (recuento de neutrófilos $<0.5 \times 10^9/L$) en estudios clínicos. La mayoría de estos casos se presentaron durante los dos primeros meses del tratamiento con quetiapina y no se observó ninguna relación aparente con la dosis. Los posibles factores de riesgo de neutropenia son un bajo recuento de leucocitos preexistente y antecedentes de neutropenia yatrogénica. Sin embargo, algunos casos ocurrieron en pacientes sin factores de riesgo pre-existentes. Se debe interrumpir la administración de quetiapina en pacientes con un recuento de neutrófilos $<1,0 \times 10^9/L$. Se debe observar a los pacientes en cuanto a la aparición de signos y síntomas de infección y se debe realizar un seguimiento de los recuentos de neutrófilos (hasta que superen $1,5 \times 10^9/L$). Se debe considerar la posibilidad de neutropenia en pacientes que presenten infección o fiebre, particularmente en ausencia de factor(es) predisponente(s) obvio(s), y se debe manejar según sea clínicamente apropiado.

Se debe advertir a los pacientes de que informen inmediatamente sobre la aparición de signos/síntomas consistentes con agranulocitosis o infección (por ejemplo, fiebre, debilidad, letargo, o dolor de garganta), en cualquier momento durante el tratamiento con Seroquel. Estos pacientes deben tener un RGB y conseguir un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) de inmediato, especialmente en ausencia de factores de predisposición.

Peso

Se ha notificado aumento de peso en pacientes que han sido tratados con quetiapina, y deben ser supervisados realizándose un control clínico adecuado de acuerdo con las guías para el uso de antipsicóticos.

Hiperglucemia

El consumo de estos medicamentos puede exacerbar una diabetes preexistente o producir trastornos metabólicos como hiperglucemia o hiperglicemia. En algunos casos, se ha notificado un aumento previo del peso corporal que puede ser un factor predisponente. Se aconseja un control clínico adecuado de acuerdo con las guías para el uso de antipsicóticos. En pacientes tratados con cualquier agente antipsicótico, incluida la quetiapina, se deben observar los signos y síntomas de hiperglucemia, (tales como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad); en los pacientes con diabetes mellitus o con factores de riesgo para la diabetes

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



mellitus se debe controlar regularmente el empeoramiento del control de glucosa. Se debe controlar regularmente el peso.

El consumo de estos medicamentos puede exacerbar la diabetes preexistente o producir trastornos metabólicos como la hiperglucemia o la hiperglucemia.

Lípidos

Se han observado elevaciones de los triglicéridos, colesterol LDL y total, y reducciones en el HDL en los estudios clínicos sobre la quetiapina. Los cambios en los lípidos deben ser objeto de un tratamiento clínico adecuado.

Tromboembolismo venoso (TEV)

Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con medicamentos antipsicóticos. Ya que los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo presentan factores de riesgo adquiridos de TEV, se deben identificar todos los posibles factores de riesgo de TEV antes y durante el tratamiento con quetiapina y llevar a cabo las medidas preventivas.

Pancreatitis

Se ha reportado pancreatitis en estudios clínicos y durante la experiencia post-mercadeo. Entre los informes post-mercadeo, aunque no en todos los casos los pacientes presentaban factores de riesgo, muchos pacientes presentaron factores que se asocian con pancreatitis, como aumento de triglicéridos, cálculos biliares y consumo de alcohol.

Disfagia

Se han notificado casos de disfagia con quetiapina. Quetiapina debe emplearse con precaución en los pacientes predispuestos a ella.

Estreñimiento y obstrucción intestinal

El estreñimiento representa un factor de riesgo para obstrucción intestinal. Se ha reportado estreñimiento y obstrucción intestinal con quetiapina. Esto incluye informes fatales en pacientes que están en mayor riesgo de obstrucción intestinal, incluyendo aquellos que están recibiendo múltiples medicamentos concomitantes que disminuyen la motilidad intestinal y/o podrían no reportar síntomas de estreñimiento. Los pacientes con obstrucción intestinal/íleo se deben controlar con una monitorización estrecha y atención de urgencia.

Convulsiones

En los estudios clínicos controlados no se encontró una diferencia en la incidencia de convulsiones entre los pacientes tratados con quetiapina y aquellos tratados con un placebo. No se dispone de datos sobre la incidencia de convulsiones en pacientes con antecedentes de trastorno convulsivo. Al igual que con otros antipsicóticos, se recomienda tener precaución al tratar a pacientes con antecedentes epilépticos.

Síndrome neuroléptico maligno

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



El tratamiento antipsicótico, incluso con quetiapina, se ha asociado con el síndrome maligno por neuroleptícos. Sus manifestaciones clínicas abarcan hipertermia, alteración del estado mental, rigidez muscular, inestabilidad autónoma y aumento de las concentraciones de creatinfosfocinasa. En tal caso, debe suspenderse la administración de quetiapina y aplicarse un tratamiento médico adecuado.

Prolongación del QT

En los estudios clínicos, la quetiapina no se asoció con un incremento persistente en los intervalos QT absolutos. Sin embargo, se han notificado casos de prolongación del QT a dosis terapéuticas y en caso de sobredosis. Al igual que con otros antipsicóticos, se debe ejercer precaución al prescribir quetiapina a pacientes con enfermedad cardiovascular o historia familiar de prolongación del QT.

Así mismo, se debe tener precaución cuando se prescriba quetiapina con medicamentos de los que se tenga conocimiento que aumentan el intervalo QT y con neuroleptícos concomitantes, especialmente para pacientes con riesgo incrementado de prolongación del QT, por ejemplo, pacientes ancianos, pacientes con síndrome de QT largo congénito, falla cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipokalemia, o hipomagnesemia.

Cardiomiopatía y miocarditis

Se ha reportado cardiomiopatía y miocarditis en estudios clínicos y durante la experiencia post-mercadeo, aunque no se ha establecido una relación causal con quetiapina. El tratamiento con quetiapina se debe reevaluar en pacientes con sospecha de cardiomiopatía ó miocarditis.

Reacciones adversas cutáneas severas

Las reacciones adversas cutáneas graves (RACS), incluido el síndrome de Stevens-Johnson (SJS), la necrólisis epidérmica tóxica (NET), Pustulosis Exantemática Generalizada Aguda (PEGA), Eritema Multiforme (EM) y la Reacción a Medicamentos con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS) son reacciones adversas potencialmente mortales que se han notificado durante la exposición a quetiapina. Las RACS suelen presentar uno o mas de los siguientes síntomas: exantema cutáneo extenso el cual puede ser prurítico o asociado con pústulas, dermatitis exfoliativa, fiebre, linfadenopatía y posible eosinofilia o neutrofilia. Interrumpir la quetiapina si ocurren reacciones adversas cutáneas graves.

Reacciones agudas de abstinencia

Se han observado síntomas agudos de abstinencia tales como insomnio, náuseas, cefalea, diarrea, vómitos, mareo e irritabilidad después de suspender abruptamente el tratamiento con antipsicóticos, entre ellos la quetiapina. Por lo tanto, se recomienda retirar progresivamente el medicamento durante un periodo de al menos una a dos semanas.

Uso indebido y abuso

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



Se han reportado casos de uso indebido y abuso. Puede ser necesario tener precaución al prescribir quetiapina a pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o drogas.

Interacciones

Véase también la sección “Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción”.

La administración concomitante de quetiapina con inductores potentes de las enzimas hepáticas tales como la carbamazepina o fenitoína puede disminuir considerablemente la exposición sistémica a la quetiapina lo que puede afectar a la eficacia del tratamiento con quetiapina. En pacientes que están siendo tratados con un inductor de enzimas hepáticas, el tratamiento con quetiapina se debe iniciar solamente si el médico considera que los beneficios de quetiapina superan los riesgos de retirar el inductor de enzimas hepáticas. Es importante que todo cambio en el inductor sea gradual, y si se requiere, sea reemplazado por un no inductor (por ejemplo, valproato de sodio).

Pacientes de edad avanzada con demencia senil SEROQUEL® no ha sido aprobado para el tratamiento de psicosis asociadas con demencia.

Con algunos antipsicóticos atípicos, en ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo realizados en población de pacientes con demencia, se ha observado un aumento de aproximadamente 3 veces en el riesgo de aparición de acontecimientos adversos cerebrovasculares. Se desconoce el mecanismo para este aumento del riesgo. No se puede excluir un aumento del riesgo para otros antipsicóticos o para otras poblaciones de pacientes. Quetiapina se debe utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular.

En un meta-análisis de antipsicóticos atípicos, se determinó que los ancianos con psicosis asociadas con la demencia están expuestos a un mayor riesgo de muerte que los pacientes tratados con un placebo. En dos estudios de 10 semanas controlados con un placebo sobre quetiapina en la misma población de pacientes (n=710; edad promedio de 83 años; Rango: 56-99 años), la mortalidad fue del 5.5% en los pacientes tratados con quetiapina frente al 3.2% en el grupo placebo. Los pacientes de estos estudios murieron por varias causas que corresponden a lo previsible en esta población.

Efectos anticolinérgicos (muscarínicos)

La norquetiapina, un metabolito activo de la quetiapina, posee afinidad de moderada a alta por varios subtipos de receptores muscarínicos. Esto contribuye a que los ADRs reflejen efectos anticolinérgicos cuando se usa quetiapina a dosis recomendadas, cuando se usa concomitantemente con otros medicamentos que tengan efectos anticolinérgicos, y en el marco de sobredosis. Quetiapina se debe usar con precaución en pacientes que estén recibiendo medicamentos que tengan efectos anticolinérgicos (muscarínicos). Quetiapina se debe usar con precaución en pacientes con una historia actual o previa de retención urinaria, hipertrofia prostática clínicamente significativa, obstrucción intestinal o condiciones relacionadas, presión intraocular aumentada, o glaucoma de ángulo estrecho.

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



Información adicional

Los datos de quetiapina en combinación con valproato de semisodio o litio en los episodios maníacos agudos moderados a graves son limitados; sin embargo, el tratamiento en combinación fue bien tolerado. Los datos mostraron un efecto aditivo en la semana 3.

Lactosa

Los comprimidos de Seroquel contienen lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o de malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Disfunción Sexual:

Aunque no son muchos los casos reportados de impotencia sexual, de llegar a presentar algún síntoma, infórmelo a su médico tratante.

Nuevas Reacciones Adversas

Las Reacciones Adversas al Medicamento (ADRs, por su sigla en inglés) más comúnmente reportadas con quetiapina (>10%) son somnolencia, mareo, boca seca, síntomas de abstinencia (descontinuación), elevaciones en los niveles séricos de triglicéridos, elevaciones en el colesterol total (predominantemente colesterol LDL), reducciones en el colesterol HDL, aumento de peso, disminución de la hemoglobina y síntomas extrapiramidales.

La tabla que sigue (Tabla 1) presenta las incidencias de reacciones adversas asociadas con el tratamiento con quetiapina, siguiendo la presentación recomendada por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS, Grupo de trabajo III, 1995).



Frecuencia	Órgano o sistema	Reacción adversa
Muy frecuentes (≥ 10%)	Trastornos gastrointestinales	Boca seca
	Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración	Síntomas de abstinencia (retiro del tratamiento) ^{a, l}
	Exploraciones complementarias	Elevaciones de las concentraciones séricas de triglicéridos ^{a, k} Elevaciones del colesterol total (principalmente del colesterol de LDL) ^{a, l} Reducciones en el colesterol HDL ^{a, r} Aumento de peso ^c Disminuciones de la hemoglobina ^s
	Trastornos del sistema nervioso	Mareo ^{a, e, q} Somnolencia ^{b, q} Síntomas extrapiramidales ^{a, p}
Frecuentes (≥ 1% y < 10%)	Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia ^{a, x}
	Trastornos cardíacos	Taquicardia ^{a, e} Palpitaciones ^t
	Trastornos oculares	Visión borrosa
	Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento Dispepsia Vómito ^v
	Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración	Astenia leve Edema periférico Irritabilidad Pirexia

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



Frecuencia	Órgano o sistema	Reacción adversa
	Exploraciones complementarias	Elevaciones de las alanino aminotransferasas séricas (ALT) ^a Elevaciones en los niveles de gamma-GT ^a Disminución del recuento de neutrófilos, ^a Aumento de los eosinófilos ^w Aumento de la glucemia a un grado correspondiente a hiperglucemia ^{a, h} Elevaciones de las concentraciones séricas de prolactina ^o Reducciones en la T ₄ total ^u Reducciones en la T ₄ libre ^u Reducciones en la T ₃ total ^u Incrementos en la TSH ^u
	Trastornos del sistema nervioso	Disartria
	Trastornos del metabolismo y la nutrición	Aumento del apetito
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea ^t
	Trastornos vasculares	Hipotensión ortostática ^{a, e, q}
	Trastornos psiquiátricos	Sueños anormales y pesadillas
Poco frecuentes (≥ 0.1% y < 1%)	Trastornos cardíacos	Bradicardia ^r
	Trastornos gastrointestinales	Disfagia ^{a, l}
	Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad
	Exploraciones complementarias	Elevaciones en la aspartato aminotransferasa sérica (AST) ^a Disminución del recuento de plaquetas ⁿ Reducciones en la T ₃ libre ^u
	Trastornos del sistema nervioso	Convulsiones ^a Síndrome de las piernas inquietas Discinesia tardía ^a Sincope ^{a, e, q} Estado de confusión
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Rinitis
	Trastornos renales y urinarios	Retención urinaria
Raras (≥ 0.01% y < 0.1%)	Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración	Síndrome maligno por neurolepticos ^a Hipotermia
	Trastornos hepatobiliares	Hepatitis con o sin ictericia

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



Frecuencia	Órgano o sistema	Reacción adversa
	Exploraciones complementarias	Elevaciones de las concentraciones sanguíneas de creatinfosfocinasa ^m
		Agranulocitosis ^z
	Trastornos Psiquiátricos	Sonambulismo y otros eventos relacionados
	Trastornos del sistema reproductor y mamario	Priapismo Galactorrea
	Trastornos gastrointestinales	Obstrucción/íleo intestinal
Muy raras (< 0.01%)	Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético	Rabdomiolisis
	Trastornos del sistema inmunitario	Reacción anafiláctica ^f
Desconocida	Trastornos generales y reacciones en el sitio de administración	Abstinencia neonatal ^{aa}
	Trastornos de la piel y subcutáneos	Reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) Pustulosis Exantemática Generalizada Aguda (PEGA) Eritema Multiforme (EM) Vasculitis cutánea

- a. Véase la sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”.
- b. Puede ocurrir somnolencia, generalmente durante las primeras dos semanas de tratamiento, que suele resolverse sin interrumpir la administración de quetiapina.
- c. Aumento de peso $\geq 7\%$ con respecto al valor inicial. Ocurre principalmente durante las primeras semanas de tratamiento en los adultos.
- d. En algunos pacientes tratados con quetiapina se han observado elevaciones asintomáticas (cambio de un valor normal a $\geq 3X$ ULN (3 veces el límite superior normal) en cualquier momento) de las concentraciones séricas de transaminasas (ALT, AST) o de gamma-GT. Estas elevaciones han sido generalmente reversibles sin interrumpir el tratamiento con quetiapina.
- e. Como otros antipsicóticos que bloquean los receptores adrenérgicos alfa 1, quetiapina puede provocar hipotensión ortostática acompañada de mareo, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el periodo inicial de ajuste de la dosis.
- f. Se ha decidido incluir la reacción anafiláctica debido a informes de farmacovigilancia.
- g. Entre los pacientes que tenían un recuento inicial de neutrófilos $\geq 1.5 \times 10^9/L$ y que participaron en los estudios clínicos a corto plazo sobre la monoterapia, controlados con placebo, se registró un recuento de neutrófilos $< 1.5 \times 10^9/L$ por lo menos en una ocasión en el 1.9% de los pacientes tratados con quetiapina frente al 1.5% con el placebo. La incidencia de $\geq 0.5 - < 1.0 \times 10^9/L$ fue de 0.2% en pacientes tratados con quetiapina y 0.2% en pacientes tratados con placebo. En

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



los estudios clínicos que se llevaron a cabo antes de la modificación del protocolo que introdujo la exclusión de los pacientes con un recuento de neutrófilos $< 1.0 \times 10^9/L$ durante el tratamiento, entre los pacientes con un recuento inicial de neutrófilos $\geq 1.5 \times 10^9/L$, se registró un recuento de neutrófilos $< 0.5 \times 10^9/L$ por lo menos en una ocasión en el 0.21% de los pacientes tratados con quetiapina frente al 0% de los pacientes tratados con un placebo.

h. Glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dL o glucemia posprandial ≥ 200 mg/dL al menos en una ocasión.

i. El aumento de la incidencia de disfagia con la quetiapina frente al placebo se observó únicamente en los estudios clínicos sobre la depresión bipolar.

j. En los estudios clínicos controlados con placebo sobre la monoterapia aguda que evaluaron los síntomas de abstinencia, la incidencia agregada de síntomas de abstinencia tras el cese abrupto del tratamiento fue del 12.1% con la quetiapina y del 6.7% con el placebo. La incidencia agregada de reacciones adversas individuales (por ejemplo, insomnio, náuseas, cefalea, diarrea, vómito, mareos e irritabilidad) no superó el 5.3% en ninguno de los grupos y las reacciones se resolvieron generalmente 1 semana después del retiro del tratamiento.

k. Triglicéridos ≥ 200 mg/dL (pacientes ≥ 18 años) o ≥ 150 mg/dL (pacientes < 18 años) al menos en una ocasión.

l. Colesterol ≥ 240 mg/dL (pacientes ≥ 18 años) o ≥ 200 mg/dL (pacientes < 18 años) al menos en una ocasión.

m. Basado en las reacciones adversas de elevación de las concentraciones sanguíneas de creatinfosfocinasa sin relación con el síndrome maligno por neurolépticos que se notificaron durante los estudios clínicos.

n. Plaquetas $\leq 100 \times 10^9/L$ al menos en una ocasión.

o. Concentraciones de prolactina (pacientes ≥ 18 años): > 20 $\mu g/L$ en los varones y > 30 $\mu g/L$ en las mujeres en cualquier momento.

p. Véase el texto a continuación.

q. Puede provocar caídas.

r. Colesterol HDL: < 40 mg/dL en hombres; < 50 mg/dL en mujeres en cualquier momento.

s. Ocurrió reducción de la hemoglobina hasta ≤ 13 g/dL en hombres, ≤ 12 g/dL en mujeres en por lo menos una ocasión en el 11% de pacientes tratados con quetiapina en todos los estudios, incluyendo extensiones abiertas. En estudios placebo-controlados a corto plazo, ocurrió reducción de la hemoglobina hasta ≤ 13 g/dL en hombres, ≤ 12 g/dL en mujeres en por lo menos una ocasión en el 8.3% de pacientes que estaban recibiendo quetiapina comparado con el 6.2% de pacientes que recibieron placebo.

t. Estos reportes ocurrieron a menudo en el marco de taquicardia, mareo, hipotensión ortostática, y/o enfermedad cardíaca/respiratoria subyacente.

u. Con base en los cambios de nivel basal normal a un valor potencial clínicamente importante en cualquier momento post-nivel basal en todos los estudios. Los cambios en la T4 total, T4 libre, T3 total y T3 libre se definen como $< 0.8 \times LLN$ (pmol/L) y el cambio en la TSH es > 5 mIU/L en cualquier momento.

v. Con base en el índice aumentado de vómito en pacientes ancianos (≥ 65 años de edad).

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



- w. Con base en los cambios desde nivel basal normal a un valor potencial clínicamente importante en cualquier momento post-nivel basal en todos los estudios. Los cambios en eosinófilos se definen como $\geq 1 \times 10^9$ células/L en cualquier momento.
- x. Con base en los cambios desde nivel basal normal a un valor potencial clínicamente importante en cualquier momento post-nivel basal en todos los estudios. Los cambios en el recuento de leucocitos (WBCs, sigla en inglés) se definen como $\leq 3 \times 10^9$ células/L en cualquier momento.
- y. Puede ocurrir durante el inicio del tratamiento o cerca del mismo, y estar relacionado con hipotensión o síncope. La frecuencia se basa en los informes de eventos adversos de bradicardia y eventos relacionados, en todos los estudios clínicos con quetiapina.
- z. Con base en la frecuencia de pacientes con neutropenia severa ($< 0.5 \times 10^9$ /L) e infección durante todos los estudios clínicos de quetiapina.
- aa. Véase sección 4.6 Embarazo y lactancia.

Síntomas extrapiramidales

Los siguientes estudios clínicos (monoterapia y tratamiento combinado) en pacientes adultos incluyeron el tratamiento con SEROQUEL® y SEROQUEL XR®.

En los estudios clínicos a corto plazo controlados con placebo en la esquizofrenia y la manía bipolar, la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue similar a la observada con el placebo (esquizofrenia: 7.8% con quetiapina y 8.0% con el placebo; manía bipolar: 11.2% con quetiapina y 11.4% con el placebo). En los estudios clínicos a corto plazo controlados con placebo en la depresión bipolar, la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue del 8.9% con quetiapina frente al 3.8% con el placebo, aunque la incidencia de las reacciones adversas individuales (por ejemplo, acatisia, trastorno extrapiramidal, temblor, discinesia, distonía, agitación, contracciones musculares involuntarias, hiperactividad psicomotora y rigidez muscular) fue generalmente baja y no superó el 4% en ninguno de los grupos. En los estudios a largo plazo en la esquizofrenia y el trastorno bipolar, la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales que surgieron durante el tratamiento fue similar entre quetiapina y el placebo.

Concentraciones de hormonas tiroideas

La quetiapina se asoció con reducciones relacionadas con la dosis en los niveles de hormona tiroidea. En estudios clínicos placebo-controlados a corto plazo, la incidencia de cambios potenciales clínicamente significativos en los niveles de la hormona tiroidea fueron: T4 total: 3.4 % para quetiapina versus 0.6 % para placebo; T4 libre: 0.7% para quetiapina versus 0.1% para placebo; T3 total: 0.54 % para quetiapina versus 0.0% para placebo y T3 libre: 0.2% para quetiapina versus 0.0% para placebo. La incidencia de cambios en la TSH fue de 3.2 % para quetiapina versus 2.7 % para placebo. En estudios placebo-controlados de monoterapia a corto plazo, la incidencia de cambios recíprocos, potenciales, clínicamente significativos en la T3 y TSH fue de 0.0 % tanto para quetiapina como para placebo y 0.1% para quetiapina versus 0.0 % para placebo para cambios en la T4 y TSH. Estos cambios en los niveles de hormona tiroidea generalmente no se asocian con hipotiroidismo clínicamente sintomático. La reducción en la T4 total y libre fue máxima

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



dentro de las primeras seis semanas de tratamiento con quetiapina, sin reducción adicional durante el tratamiento a largo plazo. En casi todos los casos, la cesación del tratamiento con quetiapina se asoció con una reversión de los efectos sobre la T4 libre, independientemente de la duración del tratamiento. En ocho pacientes en quienes se midió la TBG, los niveles de ésta no se modificaron.

Niños y adolescentes (de 10 a 17 años)

En los niños y adolescentes pueden preverse las mismas reacciones adversas que en los adultos. La siguiente tabla resume las reacciones adversas que se presentan con una mayor frecuencia en niños y adolescentes (de 10 a 17 años) que, en la población adulta, o que no se han identificado en adultos.

Tabla 2. Reacciones adversas en niños y adolescentes

Frecuencia	Órgano o sistema	Reacción adversa
Muy (≥ 10%)	frecuentes Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Aumento del apetito
		Exploraciones complementarias
		Elevaciones de las concentraciones séricas de prolactina ^a
		Aumentos de la presión arterial ^b
	Trastornos gastrointestinales	Vómito
Comunes (≥1% - <10 %)	Trastornos respiratorios, torácicos, y mediastinales	Rinitis
	Trastornos del sistema nervioso	Síncope

- Concentraciones de prolactina (pacientes menores de 18 años): > 20 µg/L en los varones, > 26 µg/L en las mujeres en cualquier momento. Menos del 1% de los pacientes presentaron un aumento de la concentración de prolactina hasta > 100 µg/L.
- Por encima del umbral de definición de una variación de importancia clínica (adaptado de los criterios de los Institutos Nacionales de Salud de EE.UU [NIH]) o aumentos > 20 mmHg de la presión sistólica o >10 mmHg de la presión diastólica en cualquier momento en dos estudios controlados con placebo sobre el tratamiento agudo (3-6 semanas) en niños y adolescentes.

Aumento de peso en niños y adolescentes

En un estudio placebo-controlado de 6 semanas en pacientes adolescentes (13-17 años de edad) con esquizofrenia, el incremento promedio en el peso corporal fue de 2.0 kg en el grupo SEROQUEL® y -0.4 kg en el grupo placebo. El veintiuno por ciento de pacientes



tratados con SEROQUEL® y 7% de pacientes tratados con placebo aumentaron $\geq 7\%$ de su peso corporal.

En un estudio placebo-controlado de 3 semanas en pacientes niños y adolescentes (10-17 años de edad) con manía bipolar, el incremento promedio en el peso corporal fue de 1.7 kg en el grupo SEROQUEL® y 0.4 kg en el grupo placebo. El doce por ciento de pacientes tratados con SEROQUEL® y 0% de pacientes tratados con placebo aumentaron $\geq 7\%$ de su peso corporal.

En el estudio abierto que enroló pacientes de los dos estudios anteriores, el 63% de pacientes (241/380) completó 26 semanas de tratamiento con SEROQUEL®. Después de 26 semanas de tratamiento, el aumento promedio en el peso corporal fue de 4.4 kg. El cuarenta y cinco por ciento de los pacientes aumentó $\geq 7\%$ de su peso corporal, no ajustado para crecimiento normal. Con el fin de realizar ajuste para crecimiento normal durante 26 semanas se utilizó un incremento de por lo menos 0.5 desviación estándar t desde el nivel basal en el IMC como una medida de un cambio clínicamente significativo; el 18.3% de los pacientes tratados con SEROQUEL® cumplió este criterio después de 26 semanas de tratamiento.

En un estudio placebo-controlado, de 8 semanas, en pacientes niños y adolescentes (de 10-17 años de edad) con depresión bipolar, en el cual no se estableció la eficacia, el incremento promedio en el peso corporal fue de 1.4 kg en el grupo SEROQUEL XR® y 0.6 kg en el grupo placebo. El 13.7% de los pacientes tratados con SEROQUEL XR® y el 6.8% de los tratados con placebo aumentaron $\geq 7\%$ de su peso corporal.

Síntomas extrapiramidales en niños y adolescentes

En un estudio clínico a corto plazo sobre la monoterapia, controlado con placebo, en adolescentes esquizofrénicos (de 13 a 17 años), la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue del 12.9% con el SEROQUEL® y del 5.3% con el placebo, aunque la incidencia de las reacciones adversas individuales (por ejemplo, acatisia, temblor, trastorno extrapiramidal, hipocinesia, agitación, hiperactividad psicomotora, rigidez muscular y discinesia) fue generalmente baja y no superó el 4.1% en ninguno de los grupos. En un estudio controlado con placebo a corto plazo sobre la monoterapia en niños y adolescentes (de 10 a 17 años) con manía bipolar, la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue del 3.6% con el SEROQUEL® y del 1.1% con el placebo.

En un estudio de monoterapia a corto plazo, placebo- controlado, en pacientes niños y adolescentes (de 10-17 años de edad) con depresión bipolar, en el cual no se estableció la eficacia, la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue de 1.1% para SEROQUEL XR® y 0.0% para placebo.

Nuevas Interacciones

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



En vista de los efectos básicos de la quetiapina en el sistema nervioso central, debe tenerse precaución al combinar quetiapina con otros medicamentos de acción central y con el alcohol.

Se debe tener precaución al tratar pacientes que estén recibiendo otros medicamentos que tengan efectos anticolinérgicos (muscarínicos).

El citocromo P450 (CYP) 3A4 es el enzima que es responsable principalmente del metabolismo de quetiapina mediado por el citocromo P450. En un estudio de interacción con voluntarios sanos, la administración concomitante de quetiapina (dosis de 25 mg) con ketoconazol, un inhibidor del CYP3A4, produjo un aumento de 5 a 8 veces en el AUC de quetiapina. En base a esto, está contraindicado el uso concomitante de quetiapina con inhibidores del CYP3A4. Tampoco está recomendado consumir zumo de pomelo durante el tratamiento con quetiapina.

En un estudio de dosis múltiple en pacientes para evaluar la farmacocinética de quetiapina administrada antes y durante el tratamiento con carbamazepina (un conocido inductor de enzimas hepáticas), la co-administración de carbamazepina incrementó significativamente el aclaramiento de quetiapina. Este incremento en el aclaramiento redujo, por término medio, la exposición sistémica a quetiapina (determinada mediante el AUC) hasta un 13% en comparación a la exposición durante la administración de quetiapina sola, aunque en algunos pacientes se observó un efecto mayor. Como consecuencia de esta interacción, se pueden producir concentraciones plasmáticas menores, lo que puede afectar a la eficacia del tratamiento con quetiapina. La co-administración de quetiapina y fenitoína (otro inductor del enzima microsomal) causó un aclaramiento altamente incrementado de quetiapina en aproximadamente el 450%. En pacientes que están siendo tratados con un inductor de enzimas hepáticas, el tratamiento con quetiapina se debe iniciar solamente si el médico considera que los beneficios de quetiapina superan los riesgos de retirar el inductor de enzimas hepáticas. Es importante que todo cambio en el inductor sea gradual y, si se requiere, sea reemplazado por un no inductor (por ejemplo, valproato de sodio).

La farmacocinética de quetiapina no se alteró significativamente por la co-administración de los antidepresivos Imipramina (un conocido inhibidor del CYP 2D6) o fluoxetina (un conocido inhibidor del CYP 3A4 y del CYP 2D6).

La farmacocinética de quetiapina no se alteró significativamente por la co-administración de los antipsicóticos risperidona o haloperidol. El uso concomitante de quetiapina y tioridazina provocó un aumento en el aclaramiento de quetiapina de aproximadamente el 70%.

La farmacocinética de quetiapina no se alteró tras la co-administración con cimetidina.

Cuando se administró SEROQUEL® y litio en forma concomitante, no se modificó la farmacocinética del litio.

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



En un estudio aleatorizado de 6 semanas, de litio y SEROQUEL® frente a placebo y SEROQUEL® en pacientes adultos con manía aguda, se ha observado una mayor incidencia de eventos extrapiramidales relacionados (en particular, temblor), somnolencia, y aumento de peso en el grupo del litio comparado con placebo.

Al coadministrar valproato sódico y quetiapina, no se observaron modificaciones de importancia clínica en la farmacocinética. En un estudio retrospectivo en niños y adolescentes que recibieron valproato, quetiapina, o ambos, se encontró una mayor incidencia de leucopenia y neutropenia en el grupo que recibió la combinación frente a los grupos en monoterapia.

No se han realizado estudios formales de interacción con medicamentos cardiovasculares utilizados frecuentemente.

Se debe tener precaución cuando se administre quetiapina de forma concomitante con medicamentos que se sabe, causan desequilibrio electrolítico o aumentan el intervalo QT.

Se han producido reportes de resultados falsos positivos en inmunoensayos enzimáticos para la metadona y antidepresivos tricíclicos en pacientes que han tomado quetiapina. Se recomienda la confirmación de resultados cuestionables de tamizaje con inmunoensayo a través de una técnica cromatográfica apropiada.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado en el apartado de posología para Niños y adolescentes debe remplazar el texto *“No se ha establecido la seguridad y efectividad de SEROQUEL® en niños menores de 10 años de edad”* por el siguiente:

“Niños y adolescentes: No se ha establecido la seguridad y efectividad de SEROQUEL® en niños menores de 18 años de edad. (Ver advertencias y precauciones)”

La Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas por el interesado con respecto a precauciones y advertencias, reacciones adversas e interacciones.

Nuevas precauciones o advertencias

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Se requiere evaluación oftalmológica periódica durante el tratamiento. Su venta debe ser bajo fórmula médica y debe usarse bajo estricta vigilancia médica.

No se ha evaluado la eficacia y seguridad a largo plazo como tratamiento adicional en pacientes con TDM, sin embargo, se ha evaluado la eficacia y seguridad en monoterapia a largo plazo en pacientes adultos.

Población pediátrica

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



Quetiapina no está recomendada para el uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la falta de datos para avalar su uso en este grupo de edad. Los ensayos clínicos con quetiapina han demostrado que además del conocido perfil de seguridad identificado en adultos, ciertos acontecimientos adversos se produjeron con una mayor frecuencia en niños y adolescentes en comparación con los adultos (aumento del apetito, elevaciones de la prolactina sérica, vómitos, rinitis y síncope) o podrían tener diferentes implicaciones en niños y adolescentes (síntomas extrapiramidales e irritabilidad) y se identificó uno que no se había observado previamente en los estudios en adultos (aumentos de la presión arterial).

Se han observado también cambios en las pruebas de la función tiroidea en niños y adolescentes. Además, no se han estudiado más allá de las 26 semanas las implicaciones de seguridad a largo plazo del tratamiento con quetiapina sobre el crecimiento y la maduración. No se conocen las implicaciones a largo plazo para el desarrollo cognitivo y del comportamiento.

En los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes niños y adolescentes, quetiapina se asoció con una mayor incidencia de síntomas extrapiramidales (SEP) en comparación con placebo en pacientes tratados para la esquizofrenia, manía bipolar y depresión bipolar.

Suicidio / ideas suicidas o deterioro clínico

La depresión se asocia con un aumento del riesgo de ideas suicidas, autolesiones y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se consigue una remisión importante. Los pacientes deben vigilarse estrechamente hasta conseguir una mejora, lo cual puede necesitar varias semanas de tratamiento o incluso más. La experiencia clínica general muestra que el riesgo de suicidio puede ser mayor durante las etapas iniciales de la recuperación.

Además, no se han estudiado más allá de las 26 semanas las implicaciones de seguridad a largo plazo del tratamiento con quetiapina sobre el crecimiento y la maduración. No se conocen las implicaciones a largo plazo para el desarrollo cognitivo y del comportamiento.

La quetiapina está indicada para otras enfermedades psiquiátricas que también pueden asociarse con un mayor riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, puede haber comorbilidad entre tales enfermedades y el trastorno depresivo mayor. Por consiguiente, al tratar a pacientes con otras enfermedades psiquiátricas, deben tomarse las mismas precauciones que en el trastorno depresivo mayor.

Se sabe que los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio ó los que presentan un grado importante de ideas suicidas antes de comenzar el tratamiento, están expuestos a un mayor riesgo de ideas suicidas o

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



intentos de suicidio, por lo que deben ser objeto de una estricta vigilancia durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de medicamentos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un aumento del riesgo de comportamiento suicida con los antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años.

El tratamiento farmacológico se debe acompañar de una estrecha supervisión de los pacientes y, en particular de los de alto riesgo, especialmente al inicio del tratamiento y en cambios posteriores de dosis. Los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento clínico, comportamientos o pensamientos suicidas y cambios inusuales en el comportamiento y buscar inmediatamente asesoramiento médico si se presentan estos síntomas.

En estudios clínicos, a corto plazo, controlados con placebo de pacientes con episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar, se observó un aumento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio en pacientes adultos jóvenes (más jóvenes de 25 años de edad) que fueron tratados con quetiapina en comparación con los tratados con placebo (3,0% frente a 0%, respectivamente). En estudios clínicos de pacientes con TDM la incidencia de acontecimientos relacionados con el suicidio observada en pacientes adultos jóvenes (más jóvenes de 25 años de edad) fue del 2,1% (3/144) para quetiapina y del 1,3% (1/75) para placebo.

Riesgo metabólico

Dado el riesgo observado de empeoramiento en su perfil metabólico, incluyendo cambios en el peso, glucosa en sangre (ver hiperglucemia) y lípidos, lo cual fue observado en estudios clínicos, los parámetros metabólicos de los pacientes se deben evaluar en el momento de inicio del tratamiento, y los cambios en estos parámetros se deben controlar regularmente durante el transcurso del tratamiento. Un empeoramiento de estos parámetros, se debe controlar de una forma clínicamente apropiada.

Síntomas extrapiramidales

En ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes adultos, quetiapina se asoció con un aumento en la incidencia de síntomas extrapiramidales (SEP) en comparación con placebo en pacientes tratados por episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor.

El uso de quetiapina 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 sentarse o quedarse quieto. Esto es más probable que ocurra en las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollan estos síntomas, un aumento de la dosis puede ser perjudicial.

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



Discinesia tardía

Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, se debe considerar la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con quetiapina. Los síntomas de discinesia tardía pueden empeorar o incluso aparecer tras la interrupción del tratamiento.

Somnolencia y mareo

El tratamiento con quetiapina se ha asociado con somnolencia y síntomas relacionados, tales como sedación. En ensayos clínicos para el tratamiento de pacientes con depresión bipolar y trastorno depresivo mayor, su comienzo tuvo lugar por lo general en los 3 primeros días de tratamiento y fue predominantemente de intensidad de leve a moderada. Los pacientes que experimenten somnolencia de intensidad fuerte podrían requerir un contacto más frecuente durante un mínimo de 2 semanas desde el comienzo de la somnolencia, o hasta que mejoren los síntomas y podría ser necesario que se considerara la interrupción del tratamiento.

Hipotensión ortostática

El tratamiento con quetiapina se ha relacionado con hipotensión ortostática y mareo asociado que, como la somnolencia, tiene comienzo normalmente durante el período inicial de ajuste de la dosis. Esto podría aumentar la aparición de lesiones accidentales (caídas), especialmente en los pacientes de edad avanzada.

Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes de que actúen con precaución hasta que se familiaricen con los posibles efectos de la medicación. Quetiapina se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, enfermedad cerebrovascular u otras condiciones que predispongan a la hipotensión.

Se debe considerar una reducción de la dosis o un ajuste de dosis más gradual si se produce hipotensión ortostática, especialmente en pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente.

Síndrome de apnea del sueño

Se ha comunicado síndrome de apnea del sueño en pacientes que utilizan quetiapina. Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes que reciben de forma concomitante depresores del sistema nervioso central y que tienen antecedentes o riesgo de apnea del sueño, como aquellos con sobrepeso/obesos o que son varones.

Neutropenia severa y agranulocitosis

Se ha reportado neutropenia severa (recuento de neutrófilos $<0.5 \times 10^9/L$) en estudios clínicos. La mayoría de estos casos se presentaron durante los dos primeros meses del tratamiento con quetiapina y no se observó ninguna relación aparente con la dosis. Los posibles factores de riesgo de neutropenia son un bajo recuento de leucocitos preexistente y antecedentes de neutropenia yatrogénica. Sin embargo,

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



algunos casos ocurrieron en pacientes sin factores de riesgo pre-existentes. Se debe interrumpir la administración de quetiapina en pacientes con un recuento de neutrófilos $<1,0 \times 10^9/L$. Se debe observar a los pacientes en cuanto a la aparición de signos y síntomas de infección y se debe realizar un seguimiento de los recuentos de neutrófilos (hasta que superen $1,5 \times 10^9/L$). Se debe considerar la posibilidad de neutropenia en pacientes que presenten infección o fiebre, particularmente en ausencia de factor(es) predisponente(s) obvio(s), y se debe manejar según sea clínicamente apropiado.

Se debe advertir a los pacientes de que informen inmediatamente sobre la aparición de signos/síntomas consistentes con agranulocitosis o infección (por ejemplo, fiebre, debilidad, letargo, o dolor de garganta), en cualquier momento durante el tratamiento con Seroquel. Estos pacientes deben tener un RGB y conseguir un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) de inmediato, especialmente en ausencia de factores de predisposición.

Peso

Se ha notificado aumento de peso en pacientes que han sido tratados con quetiapina, y deben ser supervisados realizándose un control clínico adecuado de acuerdo con las guías para el uso de antipsicóticos.

Hiper glucemia

El consumo de estos medicamentos puede exacerbar una diabetes preexistente o producir trastornos metabólicos como hiper glucemia o hiperglicemia. En algunos casos, se ha notificado un aumento previo del peso corporal que puede ser un factor predisponente. Se aconseja un control clínico adecuado de acuerdo con las guías para el uso de antipsicóticos. En pacientes tratados con cualquier agente antipsicótico, incluida la quetiapina, se deben observar los signos y síntomas de hiper glucemia, (tales como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad); en los pacientes con diabetes mellitus o con factores de riesgo para la diabetes mellitus se debe controlar regularmente el empeoramiento del control de glucosa. Se debe controlar regularmente el peso.

El consumo de estos medicamentos puede exacerbar la diabetes preexistente o producir trastornos metabólicos como la hiper glucemia o la hiperglicemia.

Lípidos

Se han observado elevaciones de los triglicéridos, colesterol LDL y total, y reducciones en el HDL en los estudios clínicos sobre la quetiapina. Los cambios en los lípidos deben ser objeto de un tratamiento clínico adecuado.

Tromboembolismo venoso (TEV)

Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con medicamentos antipsicóticos. Ya que los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo presentan factores de riesgo adquiridos de TEV, se deben identificar todos los posibles factores

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



de riesgo de TEV antes y durante el tratamiento con quetiapina y llevar a cabo las medidas preventivas.

Pancreatitis

Se ha reportado pancreatitis en estudios clínicos y durante la experiencia post-mercadeo. Entre los informes post-mercadeo, aunque no en todos los casos los pacientes presentaban factores de riesgo, muchos pacientes presentaron factores que se asocian con pancreatitis, como aumento de triglicéridos, cálculos biliares y consumo de alcohol.

Disfagia

Se han notificado casos de disfagia con quetiapina. Quetiapina debe emplearse con precaución en los pacientes predispuestos a ella.

Estreñimiento y obstrucción intestinal

El estreñimiento representa un factor de riesgo para obstrucción intestinal. Se ha reportado estreñimiento y obstrucción intestinal con quetiapina. Esto incluye informes fatales en pacientes que están en mayor riesgo de obstrucción intestinal, incluyendo aquellos que están recibiendo múltiples medicamentos concomitantes que disminuyen la motilidad intestinal y/o podrían no reportar síntomas de estreñimiento. Los pacientes con obstrucción intestinal/íleo se deben controlar con una monitorización estrecha y atención de urgencia.

Convulsiones

En los estudios clínicos controlados no se encontró una diferencia en la incidencia de convulsiones entre los pacientes tratados con quetiapina y aquellos tratados con un placebo. No se dispone de datos sobre la incidencia de convulsiones en pacientes con antecedentes de trastorno convulsivo. Al igual que con otros antipsicóticos, se recomienda tener precaución al tratar a pacientes con antecedentes epilépticos.

Síndrome neuroléptico maligno

El tratamiento antipsicótico, incluso con quetiapina, se ha asociado con el síndrome maligno por neurolépticos. Sus manifestaciones clínicas abarcan hipertermia, alteración del estado mental, rigidez muscular, inestabilidad autónoma y aumento de las concentraciones de creatinfosfocinasa. En tal caso, debe suspenderse la administración de quetiapina y aplicarse un tratamiento médico adecuado.

Prolongación del QT

En los estudios clínicos, la quetiapina no se asoció con un incremento persistente en los intervalos QT absolutos. Sin embargo, se han notificado casos de prolongación del QT a dosis terapéuticas y en caso de sobredosis. Al igual que con otros antipsicóticos, se debe ejercer precaución al prescribir quetiapina a pacientes con enfermedad cardiovascular o historia familiar de prolongación del QT.

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



Así mismo, se debe tener precaución cuando se prescriba quetiapina con medicamentos de los que se tenga conocimiento que aumentan el intervalo QT y con neurolépticos concomitantes, especialmente para pacientes con riesgo incrementado de prolongación del QT, por ejemplo, pacientes ancianos, pacientes con síndrome de QT largo congénito, falla cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipokalemia, o hipomagnesemia.

Cardiomiopatía y miocarditis

Se ha reportado cardiomiopatía y miocarditis en estudios clínicos y durante la experiencia post-mercadeo, aunque no se ha establecido una relación causal con quetiapina. El tratamiento con quetiapina se debe reevaluar en pacientes con sospecha de cardiomiopatía ó miocarditis.

Reacciones adversas cutáneas severas

Las reacciones adversas cutáneas graves (RACS), incluido el síndrome de Stevens-Johnson (SJS), la necrólisis epidérmica tóxica (NET), Pustulosis Exantemática Generalizada Aguda (PEGA), Eritema Multiforme (EM) y la Reacción a Medicamentos con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS) son reacciones adversas potencialmente mortales que se han notificado durante la exposición a quetiapina. Las RACS suelen presentar uno o mas de los siguientes síntomas: exantema cutáneo extenso el cual puede ser prurítico o asociado con pústulas, dermatitis exfoliativa, fiebre, linfadenopatía y posible eosinofilia o neutrofilia. Interrumpir la quetiapina si ocurren reacciones adversas cutáneas graves.

Reacciones agudas de abstinencia

Se han observado síntomas agudos de abstinencia tales como insomnio, náuseas, cefalea, diarrea, vómitos, mareo e irritabilidad después de suspender abruptamente el tratamiento con antipsicóticos, entre ellos la quetiapina. Por lo tanto, se recomienda retirar progresivamente el medicamento durante un periodo de al menos una a dos semanas.

Uso indebido y abuso

Se han reportado casos de uso indebido y abuso. Puede ser necesario tener precaución al prescribir quetiapina a pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o drogas.

Interacciones

Véase también la sección “Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción”.

La administración concomitante de quetiapina con inductores potentes de las enzimas hepáticas tales como la carbamazepina o fenitoina puede disminuir considerablemente la exposición sistémica a la quetiapina lo que puede afectar a la eficacia del tratamiento con quetiapina. En pacientes que están siendo tratados con un inductor de enzimas hepáticos, el tratamiento con quetiapina se debe iniciar

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



solamente si el médico considera que los beneficios de quetiapina superan los riesgos de retirar el inductor de enzimas hepáticos. Es importante que todo cambio en el inductor sea gradual, y si se requiere, sea reemplazado por un no inductor (por ejemplo, valproato de sodio).

Pacientes de edad avanzada con demencia senil **SEROQUEL®** no ha sido aprobado para el tratamiento de psicosis asociadas con demencia.

Con algunos antipsicóticos atípicos, en ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo realizados en población de pacientes con demencia, se ha observado un aumento de aproximadamente 3 veces en el riesgo de aparición de acontecimientos adversos cerebrovasculares. Se desconoce el mecanismo para este aumento del riesgo. No se puede excluir un aumento del riesgo para otros antipsicóticos o para otras poblaciones de pacientes. Quetiapina se debe utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular.

En un meta-análisis de antipsicóticos atípicos, se determinó que los ancianos con psicosis asociadas con la demencia están expuestos a un mayor riesgo de muerte que los pacientes tratados con un placebo. En dos estudios de 10 semanas controlados con un placebo sobre quetiapina en la misma población de pacientes (n=710; edad promedio de 83 años; Rango: 56-99 años), la mortalidad fue del 5.5% en los pacientes tratados con quetiapina frente al 3.2% en el grupo placebo. Los pacientes de estos estudios murieron por varias causas que corresponden a lo previsible en esta población.

Efectos anticolinérgicos (muscarínicos)

La norquetiapina, un metabolito activo de la quetiapina, posee afinidad de moderada a alta por varios subtipos de receptores muscarínicos. Esto contribuye a que los ADRs reflejen efectos anticolinérgicos cuando se usa quetiapina a dosis recomendadas, cuando se usa concomitantemente con otros medicamentos que tengan efectos anticolinérgicos, y en el marco de sobredosis. Quetiapina se debe usar con precaución en pacientes que estén recibiendo medicamentos que tengan efectos anticolinérgicos (muscarínicos). Quetiapina se debe usar con precaución en pacientes con una historia actual o previa de retención urinaria, hipertrofia prostática clínicamente significativa, obstrucción intestinal o condiciones relacionadas, presión intraocular aumentada, o glaucoma de ángulo estrecho.

Información adicional

Los datos de quetiapina en combinación con valproato de semisodio o litio en los episodios maníacos agudos moderados a graves son limitados; sin embargo, el tratamiento en combinación fue bien tolerado. Los datos mostraron un efecto aditivo en la semana 3.

Lactosa

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



Los comprimidos de Seroquel contienen lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o de malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Disfunción Sexual:

Aunque no son muchos los casos reportados de impotencia sexual, de llegar a presentar algún síntoma, infórmelo a su médico tratante.

Nuevas Reacciones Adversas

Las Reacciones Adversas al Medicamento (ADRs, por su sigla en inglés) más comúnmente reportadas con quetiapina (>10%) son somnolencia, mareo, boca seca, síntomas de abstinencia (descontinuación), elevaciones en los niveles séricos de triglicéridos, elevaciones en el colesterol total (predominantemente colesterol LDL), reducciones en el colesterol HDL, aumento de peso, disminución de la hemoglobina y síntomas extrapiramidales.

La tabla que sigue (Tabla 1) presenta las incidencias de reacciones adversas asociadas con el tratamiento con quetiapina, siguiendo la presentación recomendada por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS, Grupo de trabajo III, 1995).

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



Frecuencia	Órgano o sistema	Reacción adversa
Muy frecuentes (≥ 10%)	Trastornos gastrointestinales	Boca seca
	Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración	Síntomas de abstinencia (retiro del tratamiento) ^{a, l}
	Exploraciones complementarias	Elevaciones de las concentraciones séricas de triglicéridos ^{a, k} Elevaciones del colesterol total (principalmente del colesterol de LDL) ^{a, l} Reducciones en el colesterol HDL ^{a, r} Aumento de peso ^c Disminuciones de la hemoglobina ^s
	Trastornos del sistema nervioso	Mareo ^{a, e, q} Somnolencia ^{b, q} Síntomas extrapiramidales ^{a, p}
Frecuentes (≥ 1% y < 10%)	Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia ^{a, x}
	Trastornos cardíacos	Taquicardia ^{a, e} Palpitaciones ^t
	Trastornos oculares	Visión borrosa
	Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento Dispepsia Vómito ^v
	Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración	Astenia leve Edema periférico Irritabilidad Pirexia

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



Frecuencia	Órgano o sistema	Reacción adversa
	Exploraciones complementarias	Elevaciones de las alanino aminotransferasas séricas (ALT) ^a Elevaciones en los niveles de gamma-GT ^a Disminución del recuento de neutrófilos, ^a Aumento de los eosinófilos ^w Aumento de la glucemia a un grado correspondiente a hiperglucemia ^{a, h} Elevaciones de las concentraciones séricas de prolactina ^o Reducciones en la T ₄ total ^u Reducciones en la T ₄ libre ^u Reducciones en la T ₃ total ^u Incrementos en la TSH ^u
	Trastornos del sistema nervioso	Disartria
	Trastornos del metabolismo y la nutrición	Aumento del apetito
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea ^t
	Trastornos vasculares	Hipotensión ortostática ^{a, e, q}
	Trastornos psiquiátricos	Sueños anormales y pesadillas
Poco frecuentes (≥ 0.1% y < 1%)	Trastornos cardíacos	Bradicardia ^r
	Trastornos gastrointestinales	Disfagia ^{a, l}
	Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad
	Exploraciones complementarias	Elevaciones en la aspartato aminotransferasa sérica (AST) ^a Disminución del recuento de plaquetas ⁿ Reducciones en la T ₃ libre ^u
	Trastornos del sistema nervioso	Convulsiones ^a Síndrome de las piernas inquietas Discinesia tardía ^a Sincope ^{a, e, q} Estado de confusión
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Rinitis
	Trastornos renales y urinarios	Retención urinaria
Raras (≥ 0.01% y < 0.1%)	Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración	Síndrome maligno por neurolepticos ^a Hipotermia
	Trastornos hepatobiliares	Hepatitis con o sin ictericia

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



Frecuencia	Órgano o sistema	Reacción adversa
	Exploraciones complementarias	Elevaciones de las concentraciones sanguíneas de creatinfosfocinasa ^m
		Agranulocitosis ^z
	Trastornos Psiquiátricos	Sonambulismo y otros eventos relacionados
	Trastornos del sistema reproductor y mamario	Priapismo Galactorrea
	Trastornos gastrointestinales	Obstrucción/íleo intestinal
Muy raras (< 0.01%)	Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético	Rabdomiolisis
	Trastornos del sistema inmunitario	Reacción anafiláctica ^f
Desconocida	Trastornos generales y reacciones en el sitio de administración	Abstinencia neonatal ^{aa}
	Trastornos de la piel y subcutáneos	Reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) Pustulosis Exantemática Generalizada Aguda (PEGA) Eritema Multiforme (EM) Vasculitis cutánea

- a. Véase la sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”.
- b. Puede ocurrir somnolencia, generalmente durante las primeras dos semanas de tratamiento, que suele resolverse sin interrumpir la administración de quetiapina.
- c. Aumento de peso $\geq 7\%$ con respecto al valor inicial. Ocurre principalmente durante las primeras semanas de tratamiento en los adultos.
- d. En algunos pacientes tratados con quetiapina se han observado elevaciones asintomáticas (cambio de un valor normal a $\geq 3X$ ULN (3 veces el límite superior normal) en cualquier momento) de las concentraciones séricas de transaminasas (ALT, AST) o de gamma-GT. Estas elevaciones han sido generalmente reversibles sin interrumpir el tratamiento con quetiapina.
- e. Como otros antipsicóticos que bloquean los receptores adrenérgicos alfa 1, quetiapina puede provocar hipotensión ortostática acompañada de mareo, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el periodo inicial de ajuste de la dosis.
- f. Se ha decidido incluir la reacción anafiláctica debido a informes de farmacovigilancia.
- g. Entre los pacientes que tenían un recuento inicial de neutrófilos $\geq 1.5 \times 10^9/L$ y que participaron en los estudios clínicos a corto plazo sobre la monoterapia, controlados con placebo, se registró un recuento de neutrófilos $< 1.5 \times 10^9/L$ por lo menos en una ocasión en el 1.9% de los pacientes tratados con quetiapina frente al 1.5% con el placebo. La incidencia de $\geq 0.5 - < 1.0 \times 10^9/L$ fue de 0.2% en pacientes tratados con

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



quetiapina y 0.2% en pacientes tratados con placebo. En los estudios clínicos que se llevaron a cabo antes de la modificación del protocolo que introdujo la exclusión de los pacientes con un recuento de neutrófilos $< 1.0 \times 10^9/L$ durante el tratamiento, entre los pacientes con un recuento inicial de neutrófilos $\geq 1.5 \times 10^9/L$, se registró un recuento de neutrófilos $< 0.5 \times 10^9/L$ por lo menos en una ocasión en el 0.21% de los pacientes tratados con quetiapina frente al 0% de los pacientes tratados con un placebo.

h. Glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dL o glucemia posprandial ≥ 200 mg/dL al menos en una ocasión.

i. El aumento de la incidencia de disfagia con la quetiapina frente al placebo se observó únicamente en los estudios clínicos sobre la depresión bipolar.

j. En los estudios clínicos controlados con placebo sobre la monoterapia aguda que evaluaron los síntomas de abstinencia, la incidencia agregada de síntomas de abstinencia tras el cese abrupto del tratamiento fue del 12.1% con la quetiapina y del 6.7% con el placebo. La incidencia agregada de reacciones adversas individuales (por ejemplo, insomnio, náuseas, cefalea, diarrea, vómito, mareos e irritabilidad) no superó el 5.3% en ninguno de los grupos y las reacciones se resolvieron generalmente 1 semana después del retiro del tratamiento.

k. Triglicéridos ≥ 200 mg/dL (pacientes ≥ 18 años) o ≥ 150 mg/dL (pacientes < 18 años) al menos en una ocasión.

l. Colesterol ≥ 240 mg/dL (pacientes ≥ 18 años) o ≥ 200 mg/dL (pacientes < 18 años) al menos en una ocasión.

m. Basado en las reacciones adversas de elevación de las concentraciones sanguíneas de creatinfosfocinasa sin relación con el síndrome maligno por neurolépticos que se notificaron durante los estudios clínicos.

n. Plaquetas $\leq 100 \times 10^9/L$ al menos en una ocasión.

o. Concentraciones de prolactina (pacientes ≥ 18 años): > 20 $\mu g/L$ en los varones y > 30 $\mu g/L$ en las mujeres en cualquier momento.

p. Véase el texto a continuación.

q. Puede provocar caídas.

r. Colesterol HDL: < 40 mg/dL en hombres; < 50 mg/dL en mujeres en cualquier momento.

s. Ocurrió reducción de la hemoglobina hasta ≤ 13 g/dL en hombres, ≤ 12 g/dL en mujeres en por lo menos una ocasión en el 11% de pacientes tratados con quetiapina en todos los estudios, incluyendo extensiones abiertas. En estudios placebo-controlados a corto plazo, ocurrió reducción de la hemoglobina hasta ≤ 13 g/dL en hombres, ≤ 12 g/dL en mujeres en por lo menos una ocasión en el 8.3% de pacientes que estaban recibiendo quetiapina comparado con el 6.2% de pacientes que recibieron placebo.

t. Estos reportes ocurrieron a menudo en el marco de taquicardia, mareo, hipotensión ortostática, y/o enfermedad cardíaca/respiratoria subyacente.

u. Con base en los cambios de nivel basal normal a un valor potencial clínicamente importante en cualquier momento post-nivel basal en todos los estudios. Los



cambios en la T4 total, T4 libre, T3 total y T3 libre se definen como $<0.8 \times \text{LLN}$ (pmol/L) y el cambio en la TSH es $> 5 \text{ mIU/L}$ en cualquier momento.

v. Con base en el índice aumentado de vómito en pacientes ancianos (≥ 65 años de edad).

w. Con base en los cambios desde nivel basal normal a un valor potencial clínicamente importante en cualquier momento post-nivel basal en todos los estudios. Los cambios en eosinófilos se definen como $\geq 1 \times 10^9$ células/L en cualquier momento.

x. Con base en los cambios desde nivel basal normal a un valor potencial clínicamente importante en cualquier momento post-nivel basal en todos los estudios. Los cambios en el recuento de leucocitos (WBCs, sigla en inglés) se definen como $\leq 3 \times 10^9$ células/L en cualquier momento.

y. Puede ocurrir durante el inicio del tratamiento o cerca del mismo, y estar relacionado con hipotensión o síncope. La frecuencia se basa en los informes de eventos adversos de bradicardia y eventos relacionados, en todos los estudios clínicos con quetiapina.

z. Con base en la frecuencia de pacientes con neutropenia severa ($<0.5 \times 10^9/\text{L}$) e infección durante todos los estudios clínicos de quetiapina.

aa. Véase sección 4.6 Embarazo y lactancia.

Síntomas extrapiramidales

Los siguientes estudios clínicos (monoterapia y tratamiento combinado) en pacientes adultos incluyeron el tratamiento con SEROQUEL® y SEROQUEL XR®. En los estudios clínicos a corto plazo controlados con placebo en la esquizofrenia y la manía bipolar, la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue similar a la observada con el placebo (esquizofrenia: 7.8% con quetiapina y 8.0% con el placebo; manía bipolar: 11.2% con quetiapina y 11.4% con el placebo). En los estudios clínicos a corto plazo controlados con placebo en la depresión bipolar, la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue del 8.9% con quetiapina frente al 3.8% con el placebo, aunque la incidencia de las reacciones adversas individuales (por ejemplo, acatisia, trastorno extrapiramidal, temblor, discinesia, distonía, agitación, contracciones musculares involuntarias, hiperactividad psicomotora y rigidez muscular) fue generalmente baja y no superó el 4% en ninguno de los grupos. En los estudios a largo plazo en la esquizofrenia y el trastorno bipolar, la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales que surgieron durante el tratamiento fue similar entre quetiapina y el placebo.

Concentraciones de hormonas tiroideas

La quetiapina se asoció con reducciones relacionadas con la dosis en los niveles de hormona tiroidea. En estudios clínicos placebo-controlados a corto plazo, la incidencia de cambios potenciales clínicamente significativos en los niveles de la hormona tiroidea fueron: T4 total: 3.4 % para quetiapina versus 0.6 % para placebo; T4 libre: 0.7% para quetiapina versus 0.1% para placebo; T3 total: 0.54 % para

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



quetiapina versus 0.0% para placebo y T3 libre: 0.2% para quetiapina versus 0.0% para placebo. La incidencia de cambios en la TSH fue de 3.2 % para quetiapina versus 2.7 % para placebo. En estudios placebo-controlados de monoterapia a corto plazo, la incidencia de cambios recíprocos, potenciales, clínicamente significativos en la T3 y TSH fue de 0.0 % tanto para quetiapina como para placebo y 0.1% para quetiapina versus 0.0 % para placebo para cambios en la T4 y TSH. Estos cambios en los niveles de hormona tiroidea generalmente no se asocian con hipotiroidismo clínicamente sintomático. La reducción en la T4 total y libre fue máxima dentro de las primeras seis semanas de tratamiento con quetiapina, sin reducción adicional durante el tratamiento a largo plazo. En casi todos los casos, la cesación del tratamiento con quetiapina se asoció con una reversión de los efectos sobre la T4 libre, independientemente de la duración del tratamiento. En ocho pacientes en quienes se midió la TBG, los niveles de ésta no se modificaron.

Niños y adolescentes (de 10 a 17 años)

En los niños y adolescentes pueden preverse las mismas reacciones adversas que en los adultos. La siguiente tabla resume las reacciones adversas que se presentan con una mayor frecuencia en niños y adolescentes (de 10 a 17 años) que, en la población adulta, o que no se han identificado en adultos.

Tabla 2. Reacciones adversas en niños y adolescentes

Frecuencia	Órgano o sistema	Reacción adversa
Muy (≥ 10%)	frecuentes	Trastornos del metabolismo y de la nutrición
		Aumento del apetito
	Exploraciones complementarias	Elevaciones de las concentraciones séricas de prolactina ^a
		Aumentos de la presión arterial ^b
Comunes (≥1% - <10 %)	Trastornos gastrointestinales	Vómito
	Trastornos respiratorios, torácicos, y mediastinales	Rinitis
	Trastornos del sistema nervioso	Síncope

- Concentraciones de prolactina (pacientes menores de 18 años): > 20 µg/L en los varones, > 26 µg/L en las mujeres en cualquier momento. Menos del 1% de los pacientes presentaron un aumento de la concentración de prolactina hasta > 100 µg/L.
- Por encima del umbral de definición de una variación de importancia clínica (adaptado de los criterios de los Institutos Nacionales de Salud de EE.UU [NIH]) o aumentos > 20 mmHg de la presión sistólica o >10 mmHg de la presión



diastólica en cualquier momento en dos estudios controlados con placebo sobre el tratamiento agudo (3-6 semanas) en niños y adolescentes.

Aumento de peso en niños y adolescentes

En un estudio placebo-controlado de 6 semanas en pacientes adolescentes (13-17 años de edad) con esquizofrenia, el incremento promedio en el peso corporal fue de 2.0 kg en el grupo SEROQUEL® y -0.4 kg en el grupo placebo. El veintiuno por ciento de pacientes tratados con SEROQUEL® y 7% de pacientes tratados con placebo aumentaron $\geq 7\%$ de su peso corporal.

En un estudio placebo-controlado de 3 semanas en pacientes niños y adolescentes (10-17 años de edad) con manía bipolar, el incremento promedio en el peso corporal fue de 1.7 kg en el grupo SEROQUEL® y 0.4 kg en el grupo placebo. El doce por ciento de pacientes tratados con SEROQUEL® y 0% de pacientes tratados con placebo aumentaron $\geq 7\%$ de su peso corporal.

En el estudio abierto que enroló pacientes de los dos estudios anteriores, el 63% de pacientes (241/380) completó 26 semanas de tratamiento con SEROQUEL®. Después de 26 semanas de tratamiento, el aumento promedio en el peso corporal fue de 4.4 kg. El cuarenta y cinco por ciento de los pacientes aumentó $\geq 7\%$ de su peso corporal, no ajustado para crecimiento normal. Con el fin de realizar ajuste para crecimiento normal durante 26 semanas se utilizó un incremento de por lo menos 0.5 desviación estándar t desde el nivel basal en el IMC como una medida de un cambio clínicamente significativo; el 18.3% de los pacientes tratados con SEROQUEL® cumplió este criterio después de 26 semanas de tratamiento.

En un estudio placebo-controlado, de 8 semanas, en pacientes niños y adolescentes (de 10-17 años de edad) con depresión bipolar, en el cual no se estableció la eficacia, el incremento promedio en el peso corporal fue de 1.4 kg en el grupo SEROQUEL XR® y 0.6 kg en el grupo placebo. El 13.7% de los pacientes tratados con SEROQUEL XR® y el 6.8% de los tratados con placebo aumentaron $\geq 7\%$ de su peso corporal.

Síntomas extrapiramidales en niños y adolescentes

En un estudio clínico a corto plazo sobre la monoterapia, controlado con placebo, en adolescentes esquizofrénicos (de 13 a 17 años), la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue del 12.9% con el SEROQUEL® y del 5.3% con el placebo, aunque la incidencia de las reacciones adversas individuales (por ejemplo, acatisia, temblor, trastorno extrapiramidal, hipocinesia, agitación, hiperactividad psicomotora, rigidez muscular y discinesia) fue generalmente baja y no superó el 4.1% en ninguno de los grupos. En un estudio controlado con placebo a corto plazo sobre la monoterapia en niños y adolescentes (de 10 a 17 años) con manía bipolar, la

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



incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue del 3.6% con el SEROQUEL® y del 1.1% con el placebo.

En un estudio de monoterapia a corto plazo, placebo- controlado, en pacientes niños y adolescentes (de 10-17 años de edad) con depresión bipolar, en el cual no se estableció la eficacia, la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue de 1.1% para SEROQUEL XR® y 0.0% para placebo.

Nuevas Interacciones

En vista de los efectos básicos de la quetiapina en el sistema nervioso central, debe tenerse precaución al combinar quetiapina con otros medicamentos de acción central y con el alcohol.

Se debe tener precaución al tratar pacientes que estén recibiendo otros medicamentos que tengan efectos anticolinérgicos (muscarínicos).

El citocromo P450 (CYP) 3A4 es el enzima que es responsable principalmente del metabolismo de quetiapina mediado por el citocromo P450. En un estudio de interacción con voluntarios sanos, la administración concomitante de quetiapina (dosis de 25 mg) con ketoconazol, un inhibidor del CYP3A4, produjo un aumento de 5 a 8 veces en el AUC de quetiapina. En base a esto, está contraindicado el uso concomitante de quetiapina con inhibidores del CYP3A4. Tampoco está recomendado consumir zumo de pomelo durante el tratamiento con quetiapina.

En un estudio de dosis múltiple en pacientes para evaluar la farmacocinética de quetiapina administrada antes y durante el tratamiento con carbamazepina (un conocido inductor de enzimas hepáticas), la co-administración de carbamazepina incrementó significativamente el aclaramiento de quetiapina. Este incremento en el aclaramiento redujo, por término medio, la exposición sistémica a quetiapina (determinada mediante el AUC) hasta un 13% en comparación a la exposición durante la administración de quetiapina sola, aunque en algunos pacientes se observó un efecto mayor. Como consecuencia de esta interacción, se pueden producir concentraciones plasmáticas menores, lo que puede afectar a la eficacia del tratamiento con quetiapina. La co-administración de quetiapina y fenitoína (otro inductor del enzima microsomal) causó un aclaramiento altamente incrementado de quetiapina en aproximadamente el 450%. En pacientes que están siendo tratados con un inductor de enzimas hepáticas, el tratamiento con quetiapina se debe iniciar solamente si el médico considera que los beneficios de quetiapina superan los riesgos de retirar el inductor de enzimas hepáticas. Es importante que todo cambio en el inductor sea gradual y, si se requiere, sea reemplazado por un no inductor (por ejemplo, valproato de sodio).

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



La farmacocinética de quetiapina no se alteró significativamente por la co-administración de los antidepresivos Imipramina (un conocido inhibidor del CYP 2D6) o fluoxetina (un conocido inhibidor del CYP 3A4 y del CYP 2D6).

La farmacocinética de quetiapina no se alteró significativamente por la co-administración de los antipsicóticos risperidona o haloperidol. El uso concomitante de quetiapina y tioridazina provocó un aumento en el aclaramiento de quetiapina de aproximadamente el 70%.

La farmacocinética de quetiapina no se alteró tras la co-administración con cimetidina.

Cuando se administró SEROQUEL® y litio en forma concomitante, no se modificó la farmacocinética del litio.

En un estudio aleatorizado de 6 semanas, de litio y SEROQUEL® frente a placebo y SEROQUEL® en pacientes adultos con manía aguda, se ha observado una mayor incidencia de eventos extrapiramidales relacionados (en particular, temblor), somnolencia, y aumento de peso en el grupo del litio comparado con placebo.

Al coadministrar valproato sódico y quetiapina, no se observaron modificaciones de importancia clínica en la farmacocinética. En un estudio retrospectivo en niños y adolescentes que recibieron valproato, quetiapina, o ambos, se encontró una mayor incidencia de leucopenia y neutropenia en el grupo que recibió la combinación frente a los grupos en monoterapia.

No se han realizado estudios formales de interacción con medicamentos cardiovasculares utilizados frecuentemente.

Se debe tener precaución cuando se administre quetiapina de forma concomitante con medicamentos que se sabe, causan desequilibrio electrolítico o aumentan el intervalo QT.

Se han producido reportes de resultados falsos positivos en inmunoensayos enzimáticos para la metadona y antidepresivos tricíclicos en pacientes que han tomado quetiapina. Se recomienda la confirmación de resultados cuestionables de tamizaje con inmunoensayo a través de una técnica cromatográfica apropiada.

Adicionalmente, la Sala recomienda ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

Finalmente, la Sala da por culminado el llamado a revisión de oficio para este producto, dado que justificó adecuadamente lo requerido.

3.1.12 Inclusión / Exclusión de medicamentos vitales

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



3.1.12.1 Clindamicina 600mg / 4 mL solución inyectable

Radicado: 20211103990
Fecha: 28/05/2021
Interesado: FRESENIUS KABI COLOMBIA S.A.S

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la inclusión del medicamento Clindamicina 600mg/4mL solución inyectable, en el listado de medicamentos vitales no disponibles.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, considera que el interesado debe justificar la inclusión del producto en el listado de medicamentos vitales no disponibles, teniendo en cuenta que existen múltiples sustitutos disponibles en el mercado para el manejo de las infecciones cubiertas por Clindamicina 600mg/4mL solución inyectable. ok

3.1.12.2 SUCCINILCOLINA CLORURO 1gr/10ml SOLUCIÓN INYECTABLE

Radicado 20211151464
Fecha 02/08/2021
Solicitante PHARMACEUTICAL S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento relacionado en la referencia, del listado de medicamentos vitales no disponibles (LMVND), manifestando que cuenta con registro sanitario vigente, así mismo cuenta con disponibilidad y proyección de importación del medicamento para garantizar la disponibilidad suficiente y oportuna en el país.

CONCEPTO: Una vez revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, SEM, precisa:

- A la fecha se cuenta con cinco registros sanitarios del medicamento Succinilcolina Cloruro 1gr/10ml solución inyectable, donde cuatro de ellos se encuentran vencidos.
- El medicamento Succinilcolina Cloruro hace parte de los medicamentos priorizados para uso en pacientes que cursan con COVID-19
- El interesado no allega evidencia de comercialización del medicamento Succinilcolina Cloruro 1gr/10ml solución inyectable

Revisada la información allegada y teniendo en cuenta que el medicamento hace parte de los medicamentos priorizados para uso en pacientes que cursan con COVID-

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



19, se niega la exclusión del medicamento Succinilcolina Cloruro 1gr/10ml solución inyectable del listado de medicamentos vitales no disponibles. OK

**3.1.12.3. Cloruro de Potasio solución inyectable 0,1 meq/ mL
Cloruro de Potasio solución inyectable 0,2 meq/ mL
Cloruro de Potasio solución inyectable 0,3 meq/ mL
Cloruro de Potasio solución inyectable 0,4 meq/ mL
Cloruro de Potasio solución inyectable 2 meq/ mL
Cloruro de Potasio solución inyectable 10% (1,341 meq/ mL)**

Fecha: 14/09/2021
Interesado: No aplica

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la inclusión del medicamento Cloruro de Potasio solución inyectable, en el listado de medicamentos vitales no disponibles frente a la no disponibilidad suficiente y oportuna del medicamento en el país, documentado por los titulares del registro sanitario.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora (SEM) ha revisado la solicitud teniendo en cuenta la siguiente información:

- 1. El medicamento se encuentra incluido en las normas farmacológicas 10.3.0.0.N10 Potasio Cloruro solución inyectable.**
- 2. De los titulares del registro sanitario del medicamento Cloruro de Potasio solución inyectable, dos de los titulares manifiesta su intención de no aumentar la producción y tiene unidades limitadas para abastecer el mercado.**
- 3. Otro titular reporta actualmente limitaciones de disponibilidad que ya se encuentra comprometida y otro de los titulares menciona no comercializar el medicamento.**
- 4. El medicamento Cloruro de Potasio solución inyectable, hace parte del listado de medicamentos priorizados para uso en pacientes que cursan COVID – 19**
- 5. Dentro de las alternativas terapéuticas para manejo de Hipopotasemia.**

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora concluye que se cumplen los criterios del Decreto 481 de 2004 e incluye en forma temporal en el Listado de Medicamentos Vitales no disponibles del siguiente medicamento para ser usado en las indicaciones aprobadas por la SEM

- Cloruro de Potasio solución inyectable 0,1 meq/ mL**

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



- Cloruro de Potasio solución inyectable 0,2 meq/ mL
- Cloruro de Potasio solución inyectable 0,3 meq/ mL
- Cloruro de Potasio solución inyectable 0,4 meq/ mL
- Cloruro de Potasio solución inyectable 2 meq/ mL
- Cloruro de Potasio solución inyectable 10% (1,341 meq/ mL)

Cabe recordar que debe darse cumplimiento a lo estipulado en la circular DG-100-00022-13 sobre autorización de importación de medicamentos vitales no disponibles para más de un paciente, el reporte de los eventos adversos de acuerdo con los lineamientos del Programa nacional de Farmacovigilancia y la información periódica ante el Sistema de Información de Precios de Medicamentos SISMED, que permite seguimiento del abastecimiento de medicamentos en el país.

3.1.13 Unificaciones

3.1.13.1 RISDONA® 0.5 MG TABLETA ORODISPERSABLE

Expediente : 20054210
Radicado : 20181026168
Fecha : 13/02/2018
Fecha CR : 15/06/2021
Interesado : HARVEY JARAMILLO/ Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química

Composición:

Cada tableta orodispersable contiene 0.5 mg de risperidona

Forma farmacéutica: Tableta orodispersable

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar y unificar sobre la Información farmacológica (indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias, vía de administración, posología y condición de venta y otras), para el producto en mención, teniendo en cuenta que una vez revisada la base de datos, no se encuentra concepto unificado y en negrilla en actas, para este principio activo, en la forma farmacéutica y vía de administración. Lo anterior para dar continuidad al estudio de la solicitud de renovación del Registro Sanitario del producto en referencia

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con principio activo risperidona; en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Composición

Cada tableta orodispersable contiene 0.5 mg de risperidona

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



Cada tableta orodispersable contiene 1 mg de risperidona
Cada tableta orodispersable contiene 2 mg de risperidona

FORMA FARMACÉUTICA:

Tableta orodispersable

INDICACIÓN:

Alternativa en los tratamientos de esquizofrenia aguda y crónica. Monoterapia en desorden bipolar. Tratamiento (hasta por doce semanas) de agitación, agresión o síntomas sicóticos en pacientes con demencia moderada a grave de tipo Alzheimer. Tratamiento de los desórdenes de la conducta en niños, adolescentes y adultos con retardo mental. Coadyuvante a corto y mediano plazo en el manejo de la enfermedad de autismo. Se desconoce su eficacia a largo plazo y por lo tanto no se acepta su uso mientras no exista evidencia clínica de su eficacia en tratamientos a largo plazo.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

El consumo de estos medicamentos puede exacerbar una diabetes preexistente o de producir trastornos metabólicos como hiperglucemia o hiperglicemia.

Aunque no son muchos los casos reportados de impotencia sexual, de llegar a presentar algún síntoma, infórmelo a su médico tratante.

Su venta debe ser bajo fórmula médica y que debe usarse bajo estricta vigilancia médica.

Riesgo de disfunción urinaria (incontinencia / retención)

Riesgo de apnea obstructiva del sueño

Riesgo de sonambulismo y trastornos relacionados

Pacientes de edad avanzada con demencia

Aumento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con demencia

En un meta-análisis de 17 ensayos controlados en los que participaron pacientes de edad avanzada con demencia tratados con antipsicóticos atípicos, incluyendo risperidona, se observó un aumento de la mortalidad en los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos con respecto a los que recibieron placebo. En los ensayos controlados con placebo sobre risperidona en esta población, la incidencia de mortalidad fue del 4,0 % en los pacientes tratados con risperidona y del 3,1 % en los tratados con placebo. La razón de probabilidades (intervalo de confianza exacto del



95 %) fue de 1,21 (0,7; 2,1). La edad media (intervalo) de los pacientes que fallecieron fue de 86 años (intervalo de 67 a 100). Los datos de dos grandes estudios observacionales mostraron que los pacientes de edad avanzada con demencia que son tratados con antipsicóticos convencionales presentan también un pequeño aumento del riesgo de muerte en comparación con los no tratados. No hay datos suficientes para dar una estimación firme de la magnitud del riesgo y la causa del aumento del riesgo no se conoce. El alcance de los hallazgos sobre el aumento de la mortalidad en los estudios observacionales no está claro, podría atribuirse al antipsicótico en contraposición a ciertas características de los pacientes.

Uso concomitante con furosemida

En ensayos controlados con placebo sobre risperidona en pacientes con demencia, el tratamiento con furosemida más risperidona se asoció a una incidencia mayor de mortalidad (7,3 %; edad media 89 años, intervalo 75-97) que la observada en pacientes tratados con risperidona sola (3,1 %; edad media 84 años, intervalo 70-96) o con furosemida sola (4,1 %; edad media 80 años, intervalo 67-90). El aumento de la mortalidad en pacientes tratados con furosemida más risperidona fue observado en dos de los cuatro ensayos clínicos. El uso concomitante de risperidona con otros diuréticos (principalmente diuréticos del tipo de las tiacidas utilizados a dosis bajas) no se asoció con hallazgos similares.

No se ha encontrado ningún mecanismo fisiopatológico que explique este hallazgo, ni se ha observado una causa uniforme de las muertes. No obstante, hay que tener precaución y considerar los riesgos y beneficios de esta combinación o el co-tratamiento con otros diuréticos potentes antes de decidir su uso. En pacientes tratados con otros diuréticos a la vez que con risperidona no se ha observado aumento de la incidencia de mortalidad. Independientemente del tratamiento, la deshidratación fue un factor de riesgo general de mortalidad y, por lo tanto, se debe tener precaución y evitarse en pacientes de edad avanzada con demencia.

Accidentes cerebrovasculares (ACV)

En ensayos controlados con placebo realizados con pacientes de edad avanzada con demencia, se observó una incidencia significativamente mayor de ACVs (aproximadamente aumentó 3 veces más), como ictus (incluida la muerte) y ataques isquémicos transitorios, en pacientes tratados con risperidona en comparación con los que recibieron placebo (media de edad: 85 años; rango: 73-97). Los datos agrupados de seis estudios controlados con placebo realizados principalmente en pacientes de edad avanzada (>65 años de edad) con demencia demostraron que se produjeron ACVs (graves y no graves, combinados) en el 3,3 % (33/1009) de los pacientes tratados con risperidona y en el 1,2 % (8/712) de los que recibieron placebo. La razón de probabilidades (intervalo de confianza exacto del 95 %) fue de 2,96 (1,34,



7,50). Se desconoce el mecanismo de este aumento del riesgo. No se puede excluir un aumento del riesgo para otros antipsicóticos u otras poblaciones de pacientes. Risperidona debe utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de ataque cerebral.

El riesgo de ACVs fue significativamente mayor en pacientes con demencia mixta o vascular cuando se comparó con la demencia de tipo Alzheimer. Por tanto, pacientes con otros tipos de demencia que no sea la de tipo Alzheimer no deben ser tratados con risperidona.

Se recomienda a los médicos que valoren los beneficios y riesgos del uso de risperidona en pacientes de edad avanzada con demencia, considerando los factores predictivos de riesgo de ictus en cada paciente. Se debe informar a pacientes/cuidadores para que notifiquen inmediatamente los signos y síntomas de posibles ACVs, como debilidad o entumecimiento repentino de cara, brazos o piernas, y problemas del habla o visuales. Se considerarán sin demora todas las opciones de tratamiento, incluida la suspensión de risperidona.

Risperidona sólo debe utilizarse a corto plazo en caso de agresión persistente en pacientes con demencia de tipo Alzheimer de moderada a severa, como complemento de los tratamientos no farmacológicos cuya eficacia haya sido limitada o nula, y cuando exista el riesgo de daño para el paciente o para los demás.

Se debe valorar a los pacientes con regularidad, considerando la necesidad de continuar el tratamiento.

Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis

Se han notificado casos de leucopenia, neutropenia y agranulocitosis con antipsicóticos, incluido Risperidona. La agranulocitosis ha sido notificada en muy raras ocasiones ($<1/10.000$ pacientes) durante la experiencia post-comercialización. Pacientes con un historial de un bajo recuento de glóbulos blancos clínicamente significativo (GB) o una leucopenia/neutropenia inducida por el medicamento deben ser monitorizados durante los primeros meses de tratamiento y se considerará interrumpir el tratamiento con Risperidona si aparecen los primeros signos de disminución clínicamente significativa de GB, en ausencia de otros factores causales. Pacientes con neutropenia clínicamente significativa deben ser cuidadosamente monitorizados por la fiebre u otros síntomas o signos de infección y se deben tratar inmediatamente en caso de aparecer estos síntomas o signos. En pacientes con neutropenia grave (recuento total de neutrófilos $<1 \times 10^9 / L$) se debe interrumpir el tratamiento con Risperidona y controlar los niveles de GB hasta la recuperación.

Hipotensión ortostática

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



Debido a la actividad alfa-bloqueante de risperidona, pueden aparecer episodios de hipotensión (ortostática), especialmente durante el período inicial de ajuste de la dosis. Se ha observado hipotensión clínicamente significativa después de la comercialización, con el uso concomitante de risperidona y antihipertensivos. Risperidona debe usarse con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares (p. ej., insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, alteraciones de la conducción, deshidratación, hipovolemia o enfermedad cerebrovascular) siguiendo las recomendaciones de ajuste gradual de la dosis. Si aparecen cuadros de hipotensión, debe valorarse una reducción de la dosis.

Discinesia tardía/síntomas extrapiramidales (DT/SEP)

Los medicamentos que tienen propiedades antagonistas del receptor de la dopamina se han asociado a la inducción de discinesia tardía, que se caracteriza por movimientos rítmicos involuntarios, predominantemente de la lengua y/o de la cara. El inicio de los síntomas extrapiramidales es un factor de riesgo de discinesia tardía. Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, se considerará la posibilidad de suspender la administración de todos los antipsicóticos.

Síndrome neuroléptico maligno (SNM)

El Síndrome Neuroléptico Maligno se caracteriza por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autónoma, alteración de la conciencia y elevación de la creatina fosfoquinasa sérica; se han dado casos con antipsicóticos. Otros signos pueden ser mioglobulinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. En este caso, se suspenderá la administración de todos los antipsicóticos, incluido risperidona.

Se debe tener precaución al ajustar los medicamentos para los pacientes que reciben tanto psicoestimulantes (por ejemplo, metilfenidato) con risperidona, ya que los síntomas extrapiramidales podrían surgir tras la interrupción del tratamiento con estimulantes.

Enfermedad de Parkinson y demencia de los cuerpos de Lewy

Los médicos deben sopesar los riesgos y los beneficios de recetar antipsicóticos, incluido risperidona, a pacientes con enfermedad de Parkinson o con Demencia de los cuerpos de Lewy (DLB). La enfermedad de Parkinson puede empeorar con risperidona. Ambos grupos tienen un mayor riesgo de Síndrome Neuroléptico Maligno y una mayor sensibilidad a los antipsicóticos; estos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos. Las manifestaciones de este aumento de la sensibilidad pueden consistir en confusión, embotamiento, inestabilidad postural y caídas frecuentes, además de síntomas extrapiramidales.

Hiperglucemia y diabetes mellitus

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



Durante el tratamiento con risperidona, se han notificado, durante el tratamiento con risperidona, casos de hiperglucemia, diabetes mellitus o exacerbación de una diabetes preexistente. Se aconseja realizar un control clínico adecuado de los pacientes diabéticos y de los que presentan factores de riesgo de desarrollar diabetes mellitus.

En algunos casos, se ha notificado un aumento del peso corporal previo que puede ser un factor predisponente. La asociación con cetoacidosis se ha notificado muy raramente y raramente con coma diabético. Se recomienda una monitorización clínica adecuada de acuerdo con las guías antipsicóticas utilizadas. A los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluyendo Risperidona, se les debe monitorizar los síntomas de la hiperglucemia (tales como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad) y a los pacientes con diabetes mellitus se les debe monitorizar regularmente el empeoramiento del control de glucosa.

Aumento de peso

Se ha notificado un aumento de peso significativo con el uso de Risperidona. Se debe realizar regularmente una monitorización del peso.

Hiperprolactinemia

Estudios de cultivo tisular sugieren que el crecimiento celular en tumores de pecho en humanos se puede estimular por la prolactina.

Se recomienda precaución en pacientes con un historial clínico relevante, aunque no se ha demostrado hasta ahora ninguna asociación clara con la administración de antipsicóticos en estudios clínicos y epidemiológicos.

Se debe utilizar con precaución risperidona en pacientes con hiperprolactinemia preexistente y en pacientes con posibles tumores dependientes de prolactina.

Prolongación del QT

En muy raras ocasiones, se han notificado casos de prolongación del QT tras la comercialización. Como ocurre con otros antipsicóticos, hay que tener precaución cuando se receta risperidona a pacientes con enfermedades cardiovasculares conocidas, antecedentes familiares de prolongación del QT, bradicardia o trastornos de los electrolitos (hipopotasemia, hipomagnesemia), porque puede aumentar el riesgo de que se produzcan efectos arritmógenos, y en el uso concomitante con medicamentos que prolongan el intervalo QT.

Convulsiones

Risperidona debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o de otros trastornos que puedan reducir potencialmente el umbral convulsivo.

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



Priapismo

El tratamiento con risperidona puede dar lugar a priapismo, por sus efectos bloqueantes alfa-adrenérgicos.

Regulación de la temperatura corporal

Se ha atribuido a los antipsicóticos la alteración de la capacidad del organismo de reducir la temperatura corporal central. Se aconseja tomar las medidas oportunas cuando se recete Risperidona a pacientes que vayan a experimentar circunstancias que puedan contribuir a una elevación de la temperatura corporal central, p. ej., ejercicio intenso, exposición a calor extremo, tratamiento concomitante con medicamentos de actividad anticolinérgica o deshidratación.

Efecto antiemético

En los estudios preclínicos con risperidona se observó que tiene un efecto antiemético. De producirse en los seres humanos, puede enmascarar los signos y síntomas de la sobredosis de determinados medicamentos o de trastornos como la obstrucción intestinal, el síndrome de Reye y los tumores cerebrales.

Insuficiencia renal y hepática

La capacidad de eliminación del principio activo antipsicótico en pacientes con insuficiencia renal es menor que en adultos con una función renal normal. Los pacientes con insuficiencia hepática presentan un aumento en las concentraciones plasmáticas de la fracción libre de risperidona.

Tromboembolismo venoso

Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con medicamentos antipsicóticos. Dado, que los pacientes tratados con medicamentos antipsicóticos presentan frecuentemente factores de riesgo para el TEV, se deben identificar estos factores antes y durante el tratamiento con risperidona y adoptar medidas preventivas.

Síndrome del Iris Flácido Intraoperatorio

Se ha observado síndrome del iris flácido intraoperatorio (IFIS) durante la cirugía de cataratas en pacientes tratados con medicamentos con efecto antagonista alfa 1 a-adrenérgico, incluyendo Risperidona.

El IFIS puede aumentar el riesgo de complicaciones oculares durante y después de la intervención. Se debe informar al oftalmólogo antes de la cirugía sobre el uso actual o pasado de medicamentos con efecto antagonista alfa 1 a-adrenérgico. El

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



beneficio potencial de la interrupción del tratamiento con bloqueantes alfa 1 antes de la cirugía de cataratas no ha sido establecido y debe ser sopesado frente al riesgo de interrumpir el tratamiento antipsicótico.

Población pediátrica

Antes de prescribir risperidona a un niño o adolescente con trastorno de la conducta se debe analizar completamente las causas físicas y sociales del comportamiento agresivo tales como el dolor o las condiciones ambientales inadecuadas.

El efecto sedativo de la risperidona deber ser estrechamente controlado en esta población debido a las posibles consecuencias sobre la capacidad del aprendizaje. Un cambio en el periodo de administración de la risperidona podría mejorar el impacto de la sedación en las facultades de la atención de niños y adolescentes.

Risperidona se asoció a aumentos medios del peso corporal y del índice de masa corporal (IMC). Se recomienda la medida del peso basal antes de iniciar el tratamiento y un control regular del peso. Las variaciones de la talla en los estudios de extensión abiertos de larga duración estuvieron dentro de lo previsto para la edad. El efecto del tratamiento a largo plazo de la risperidona sobre la maduración sexual y la altura no se ha estudiado adecuadamente.

Debido a los posibles efectos de hiperprolactinemia prolongada en el crecimiento y maduración sexual en niños y adolescentes, se realizarán evaluaciones clínicas del estado endocrinológico, como mediciones de la talla, el peso, la madurez sexual, control de la función menstrual y otros posibles efectos relacionados con prolactina.

Durante el tratamiento con risperidona debería también realizarse una evaluación regular de los síntomas extrapiramidales y otros trastornos del movimiento.

Excipientes

Este medicamento puede ser perjudicial para personas con fenilcetonuria porque contiene aspartamo que es una fuente de fenilalanina.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de risperidona en mujeres embarazadas. Según los datos obtenidos tras la comercialización, se observaron síntomas extrapiramidales reversibles en neonatos con el uso de risperidona durante el último trimestre del embarazo. Como consecuencia los recién nacidos deben

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



monitorizarse con cuidado. Risperidona no fue teratogena en estudios en animales, pero se observaron otros tipos de toxicidad para la reproducción. Se desconoce el posible riesgo para los seres humanos. Por tanto, risperidona no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuera claramente necesario. Si se considera necesario suspender su administración durante el embarazo, no debe hacerse de forma repentina.

Los recién nacidos que han estado expuestos a medicamentos antipsicóticos risperidona durante el tercer trimestre de embarazo pueden presentar reacciones adversas extrapiramidales y/o síntomas de abstinencia que pueden variar en severidad y duración después del parto, por lo que se aconseja un cuidadoso control. Se han notificado casos de agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria y trastornos alimenticios. Por consiguiente, se debe vigilar estrechamente a los recién nacidos.

Lactancia

En estudios realizados con animales, risperidona y 9-hidroxi-risperidona se excretan con la leche materna. Se ha demostrado que risperidona y 9-hidroxi-risperidona también se excretan en pequeñas cantidades por la leche materna en seres humanos. No se dispone de datos sobre reacciones adversas en los lactantes. Por lo tanto, debería sopesarse el beneficio de amamantar frente a los posibles riesgos para el niño.

Fertilidad

Al igual que otros antagonistas de los receptores dopaminérgicos D2, risperidona aumenta los niveles de prolactina. La hiperprolactinemia puede suprimir la hormona hipotalámica GnRH dando lugar a una disminución de la secreción de la gonadotropina pituitaria. Esto a su vez, puede inhibir la función reproductora afectando a la esteroidogénesis gonadal tanto en pacientes mujeres como varones.

No se observaron efectos relevantes en los estudios preclínicos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de risperidona sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada, por sus posibles efectos sobre el sistema nervioso y la vista. Por tanto, se aconsejará a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta conocer su sensibilidad individual

DOSIFICACIÓN:

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



Esquizofrenia

Adultos

Se puede administrar una o dos veces al día.

La dosis inicial debe de ser de 2 mg/día de risperidona. La dosis puede aumentarse hasta 4 mg el día 2. A partir de entonces la dosis puede mantenerse inalterada o individualizarse si fuera necesario. La mayoría de los pacientes resultarán beneficiados con dosis diarias de entre 4 mg y 6 mg. Sin embargo, en algunos pacientes puede ser adecuado el uso de una pauta de ajuste más lenta y de una dosis inicial y de mantenimiento menores.

Las dosis por encima de 10 mg/día no han demostrado ser más eficaces que las dosis más bajas, y pueden aumentar la incidencia de síntomas extrapiramidales. Dado que no se ha evaluado la seguridad para dosis mayores de 16 mg/día, no se deben utilizar dosis por encima de este nivel.

Pacientes de edad avanzada

Se recomienda una dosis inicial de 0,5 mg dos veces al día. Esta dosis puede individualizarse en incrementos de 0.5 mg, 2 veces al día, hasta 1 a 2 mg, dos veces al día.

Poblaciones pediátricas

Risperidona no está recomendado en niños menores de 18 años con esquizofrenia debido a la ausencia de datos de eficacia.

Manía en trastornos bipolares.

Adultos

Risperidona debe administrarse una vez al día, comenzando con 2 mg de risperidona. Si se requiere ajuste de dosis, debe realizarse a intervalos de 24 horas como mínimo, y en incrementos de 1 mg por día. Risperidona puede administrarse en dosis flexibles en un intervalo de 1 a 6 mg al día para optimizar el nivel de eficacia y tolerabilidad para cada paciente. Las dosis diarias mayores de 6 mg de risperidona no se han investigado en pacientes con episodios maníacos.

Al igual que con todos los tratamientos sintomáticos, el uso continuado de risperidona debe ser evaluado y justificado permanentemente.

Pacientes de edad avanzada

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



Se recomienda una dosis inicial de 0,5 mg dos veces al día. Esta dosis puede individualizarse en incrementos de 0,5 mg dos veces al día a 1 a 2 mg dos veces al día. Se debe tener precaución, ya que la experiencia en pacientes de edad avanzada es limitada.

Poblaciones pediátricas

Risperidona no está recomendado en niños menores de 18 años con manía bipolar debido a la ausencia de datos de eficacia.

Agitación, agresión o síntomas psicóticos en pacientes con demencia moderada a grave tipo Alzheimer

Se recomienda una dosis inicial de 0,25 mg dos veces al día. Esta dosis se puede ajustar individualmente con incrementos de 0,25 mg dos veces al día con una frecuencia no superior a un día sí y otro no, si es necesario. La dosis óptima para la mayoría de los pacientes es de 0,5 mg dos veces al día. Algunos pacientes, sin embargo, pueden beneficiarse de una dosis de hasta 1 mg dos veces al día.

Durante el tratamiento, los pacientes deben ser examinados frecuentemente y de forma regular y se debe reevaluar la necesidad de mantener el tratamiento.

Trastornos de la conducta

Niños y adolescentes de 5 a 18 años de edad

Para pacientes de ≥ 50 kg de peso se recomienda una dosis inicial de 0,5 mg una vez al día. Esta dosis se puede ajustar individualmente con incrementos de 0,5 mg una vez al día con una frecuencia no superior a un día sí y otro no, si es necesario. La dosis óptima para la mayoría de los pacientes es de 1 mg una vez al día. Algunos pacientes, sin embargo, pueden beneficiarse de una dosis de 0,5 mg una vez al día mientras que otros pueden requerir 1,5 mg una vez al día. Para pacientes de < 50 kg de peso se recomienda una dosis inicial de 0,25 mg una vez al día. Esta dosis se puede ajustar individualmente con incrementos de 0,25 mg una vez al día con una frecuencia no superior a un día sí y otro no, si es necesario. La dosis óptima para la mayoría de los pacientes es de 0,5 mg una vez al día. Algunos pacientes, sin embargo, pueden beneficiarse de una dosis de 0,25 mg una vez al día mientras que otros pueden requerir 0,75 mg una vez al día.

Al igual que con todos los tratamientos sintomáticos, el uso continuado de risperidona debe ser evaluado y justificado permanentemente.

Risperidona no está recomendado en niños menores de 5 años de edad, debido a que no existe experiencia en niños menores de 5 años de edad con este trastorno.

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



Insuficiencia renal y hepática

Los pacientes con insuficiencia renal tienen menos capacidad de eliminar la fracción antipsicótica activa que los adultos con función renal normal. Los pacientes con deterioro de la función hepática presentan elevación de la concentración plasmática de la fracción libre de risperidona.

Independientemente de la indicación, tanto la dosis inicial como las consecutivas deben reducirse a la mitad, y el ajuste de la dosis debe ser más lento en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Risperidona debe usarse con precaución en estos grupos de pacientes.

VIA DE ADMINISTRACIÓN:

Oral

INTERACCIONES:

Como ocurre con otros antipsicóticos, se recomienda precaución cuando se recete risperidona con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT, p. ej., antiarrítmicos de la clase Ia (p. ej., quinidina, disopiramida, procainamida), antiarrítmicos de clase III (p. ej., amiodarona, sotalol), antidepresivos tricíclicos (es decir, amitriptilina), antidepresivos tetracíclicos (es decir, maprotilina), algunos antihistamínicos, otros antipsicóticos, algunos antipalúdicos (es decir, quinina y mefloquina) y con medicamentos que producen desequilibrio electrolítico (hipocalemia, hipomagnesemia), bradicardia o aquellos que inhiben el metabolismo hepático de risperidona. Esta lista es indicativa y no exhaustiva.

Potencial de risperidona para afectar a otros medicamentos

Se debe usar risperidona con precaución en combinación con otras sustancias de acción central incluyendo notablemente el alcohol, opiáceos, antihistamínicos y benzodiazepinas debido al riesgo del aumento de la sedación.

Risperidona puede antagonizar el efecto de la levodopa y de otros agonistas de la dopamina. Si esta combinación es profundamente necesaria, particularmente en la fase final de la enfermedad de Parkinson, se debe prescribir la dosis efectiva más baja de cada tratamiento.

Se ha observado hipotensión clínicamente significativa después de la comercialización, con el uso concomitante de risperidona y tratamientos antihipertensivos.

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



Risperidona no tiene un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética del litio, valproato, digoxina o topiramato.

Psicoestimulantes

El uso combinado de psicoestimulantes (por ejemplo, metilfenidato) con risperidona puede llevar a síntomas extrapiramidales tras la interrupción del tratamiento con estimulantes.

Potencial de otros medicamentos para afectar a risperidona

Se ha demostrado que la carbamazepina disminuye las concentraciones plasmáticas de la fracción antipsicótica activa de risperidona. Se han observado efectos similares p. ej. con rifampicina, fenitoína y fenobarbital que también son inductores de la enzima CYP 3A4 hepática y de la glucoproteína P. Cuando se inicia o se suspende la administración de carbamazepina u otros inductores de la enzima CYP 3A4 hepática y de la glucoproteína P (Gp-P), el médico deberá volver a evaluar la posología de Risperidona Flas ratiopharm.

Fluoxetina y paroxetina, inhibidores de la CYP 2D6, aumentan la concentración plasmática de risperidona, pero no tanto la fracción antipsicótica activa. Es de esperar que otros inhibidores de la CYP 2D6, como quinidina, puede afectar a las concentraciones plasmáticas de risperidona de forma similar. Cuando se inicia o se suspende la administración de fluoxetina o paroxetina, el médico deberá volver a evaluar la posología de risperidona.

El verapamilo, un inhibidor de la CYP 3A4 y Gp-P, aumenta la concentración plasmática de risperidona.

Galantamina y donezepilo no muestran un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de risperidona y de la fracción antipsicótica activa.

Las fenotiazinas, los antidepresivos tricíclicos y algunos beta-bloqueantes pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de risperidona, pero no de la fracción antipsicótica activa. La amitriptilina no afecta a la farmacocinética de risperidona ni a la fracción antipsicótica activa. La cimetidina y la ranitidina aumentaron la biodisponibilidad de la risperidona, pero sólo ligeramente la de la fracción antipsicótica activa. La eritromicina, que inhibe la CYP 3A4, no modifica la farmacocinética de risperidona ni la de fracción antipsicótica activa.

El uso combinado de psicoestimulantes (p. ej., metilfenidato) y risperidona en niños y adolescentes no alteró la farmacocinética ni la eficacia de risperidona.

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



Se desaconseja el uso concomitante de risperidona oral y paliperidona porque ésta es el metabolito activo de risperidona, y su combinación puede sumar la exposición a las respectivas fracciones antipsicóticas.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia (frecuencia $\geq 10\%$) son: Parkinsonismo, sedación/somnolencia, cefalea e insomnio.

Los efectos adversos que parecían ser dependientes de la dosis incluían parkinsonismo y acatisia.

Las siguientes son todas las reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos y poscomercialización por categoría de frecuencia estimada a partir de los ensayos clínicos de risperidona. Se utilizan los siguientes términos y frecuencias: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $<1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $<1/1000$), muy raras ($<1/10000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos de ensayos clínicos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Clases de órganos del sistema	Efecto indeseable				
	Frecuencia				
	Muy común	Frecuente	Raro	Raro	Muy raro
Infecciones e infestaciones.		neumonía, bronquitis, infección del tracto respiratorio superior, sinusitis, infección del tracto urinario, infección del oído, gripe	infección del tracto respiratorio, cistitis, infección ocular, amigdalitis, onicomicosis, celulitis, infección localizada, infección viral, acarodermatitis	infección	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático.			neutropenia, disminución del recuento de glóbulos blancos, trombocitopenia, anemia, disminución del hematocrito, aumento del recuento de eosinófilos	agranulocitosis ^c	

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



Clases de órganos del sistema	Efecto indeseable				
	Frecuencia				
	Muy común	Frecuente	Raro	Raro	Muy raro
Trastornos del sistema inmunológico			hipersensibilidad	reacción anafiláctica ^c	
Desordenes endocrinos		hiperprolactinemia ^a		secreción inapropiada de hormona antidiurética, presencia de glucosa en orina	
Trastornos del metabolismo y la nutrición.		aumento de peso, aumento del apetito, disminución del apetito	^b diabetes, hiperglucemia, polidipsia, pérdida de peso, anorexia, aumento del colesterol en sangre	intoxicación por agua ^c , hipoglucemia, hiperinsulinemia ^c , aumento de los triglicéridos en sangre	cetoacidosis diabética
Desórdenes psiquiátricos	insomnio ^d	trastorno del sueño, agitación, depresión, ansiedad	manía, estado de confusión, disminución de la libido, nerviosismo, pesadilla	catatonia, sonambulismo, trastorno alimentario relacionado con el sueño, embotamiento, anorgasmia	
Trastornos del sistema nervioso	sedación / somnolencia, parkinsonism o ^d , dolor de cabeza	acatisia ^d , distonía ^d , mareos, discinesia ^d , temblor	discinesia tardía, isquemia cerebrovascular, falta de respuesta a estímulos, pérdida de conciencia, disminución del nivel de conciencia, convulsión ^d , síncope, hiperactividad psicomotora, trastorno del equilibrio, coordinación anormal, mareo ortostático, alteración de la atención, disartria, disgeusia, hipoestesia, parestesia	Síndrome neroléptico maligno, trastorno cerebrovascular, coma diabético, titubeo de la cabeza	
Trastornos oculares		visión borrosa, conjuntivitis	fotofobia, ojo seco, aumento de lagrimeo, hiperemia ocular	glaucoma, trastorno del movimiento ocular, repulsión ocular, costras en el borde del párpado,	

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



Clases de órganos del sistema	Efecto indeseable				
	Frecuencia				
	Muy común	Frecuente	Raro	Raro	Muy raro
				síndrome del iris hipotónico (intraoperatorio) c	
Trastornos del oído y del laberinto.			mareos, tinnitus, dolor de oído		
Trastornos cardíacos		taquicardia	fibrilación auricular, bloqueo auriculoventricular, trastorno de la conducción, prolongación del intervalo QT, bradicardia, electrocardiograma anormal, palpitaciones	arritmia sinusal	
Trastornos vasculares		hipertensión	hipotensión, hipotensión postural, sofocos	embolia pulmonar, trombosis venosa	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		disnea, dolor faringolaríngeo, tos, epistaxis, congestión nasal	Neumonía por aspiración, congestión pulmonar, congestión de las vías respiratorias, estertores, sibilancias, disfonía, trastornos respiratorios	síndrome de apnea del sueño, hiperventilación	
Desórdenes gastrointestinales		dolor abdominal, malestar abdominal, vómitos, náuseas, estreñimiento, diarrea, dispepsia, sequedad de boca, dolor de muelas.	incontinencia fecal, impactación fecal, gastroenteritis, disfagia, gases	pancreatitis, obstrucción intestinal, hinchazón de la lengua, queilitis	íleo
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		erupción, eritema	urticaria, prurito, alopecia, hiperqueratosis, eccema, piel seca, decoloración de la piel, acné, dermatitis seborreica, trastorno de la piel, lesión cutánea	erupción debida al medicamento, caspa	angioedema
Trastornos musculoesqueléticos		espasmos musculares, dolor	aumento de la creatinfosfoquinasa en	rabdomiólisis	

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



Clases de órganos del sistema	Efecto indeseable				
	Frecuencia				
	Muy común	Frecuente	Raro	Raro	Muy raro
icos y del tejido conjuntivo		musculoesquelético, dolor de espalda, artralgia	sangre, postura anormal, rigidez de las articulaciones, hinchazón de las articulaciones, debilidad muscular, dolor de cuello		
Trastornos del riñón y del tracto urinario		Incontinencia urinaria	polaquiuria, retención urinaria, disuria		
Embarazo, puerperio y afecciones perinatales.				síndrome de abstinencia de fármacos neonatal ^c	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			disfunción eréctil, trastorno de la eyaculación, amenorrea, trastorno menstrual ^d , ginecomastia, galactorrea, disfunción sexual, dolor de mamas, malestar en las mamas, secreción vaginal	priapismo ^c , retraso en la menstruación, congestión mamaria, agrandamiento de las mamas, secreción mamaria	
Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio		edema ^d , pirexia, dolor de pecho, astenia, fatiga, dolor	hinchazón de la cara, escalofríos, aumento de la temperatura corporal, marcha anormal, sed, malestar en el pecho, malestar general, sensación anormal, malestar	hipotermia, disminución de la temperatura corporal, extremidad fría, síndrome de abstinencia de fármacos, endurecimiento ^c	
Trastornos hepatobiliares			aumento de transaminasas, aumento de gamma-glutamilttransferasas, aumento de enzimas hepáticas	ictericia	
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos		caída			

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



^a La hiperprolactinemia puede provocar en algunos casos ginecomastia, alteraciones menstruales, amenorrea, anovulación, galactorrea, alteración de la fertilidad, disminución de la libido y disfunción eréctil.

^b En ensayos controlados con placebo, se notificó diabetes en el 0,18% de los sujetos tratados con risperidona en comparación con una tasa del 0,11% en el grupo de placebo. La incidencia global de todos los ensayos clínicos fue del 0,43% en todos los sujetos tratados con risperidona.

^c No se observaron en estudios clínicos de risperidona pero sí en la experiencia tras la comercialización con risperidona.

^d El trastorno extrapiramidal puede incluir: parkinsonismo (hipersecreción salival, rigidez musculoesquelética, parkinsonismo, salivación, rigidez en rueda dentada, bradicinesia, hipocinesia, apariencia congelada de la cara, contracción muscular, acinesia, rigidez de cuello, rigidez muscular, marcha parkinsoniana y reflejo palpebral anormal), temblor parkinsoniano en reposo, acatisia (acatisia, impaciencia, hipercinesia y síndrome de piernas inquietas), temblor, discinesia (discinesia, espasmo muscular, coreoatetosis, atetosis y mioclono), distonía.

La distonía incluye distonía, hipertonía, tortícolis, espasmos musculares involuntarios, contracturas musculares, blefaroespasmo, repulsión ocular, parálisis de la lengua, espasmo facial, laringoespasmo, miotonía, opistótonos, espasmo orofaríngeo, pleurotótono, espasmo lingual y temblor. Cabe señalar que se han incluido síntomas de un espectro más amplio, que no necesariamente tienen un origen extrapiramidal.

El insomnio incluye: insomnio inicial, insomnio de medianoche.

La convulsión incluye: convulsión de gran mal; el trastorno menstrual incluye: menstruación irregular, oligomenorrea; El edema incluye: edema generalizado, edema periférico, edema con fóvea

Reacciones adversas observadas con formulaciones de paliperidona

La paliperidona es el metabolito activo de la risperidona, por lo tanto, los perfiles de reacciones adversas para estos compuestos (incluidas las formulaciones orales e inyectables) se aplican entre sí. Además de los efectos secundarios anteriores, se han observado los siguientes efectos secundarios con el uso de productos de paliperidona y se pueden esperar con risperidona.

Trastornos cardíacos: síndrome de taquicardia en postura ortostática

Efectos de clase



Como ocurre con otros antipsicóticos, se han notificado casos muy raros de prolongación del QT en la experiencia post-comercialización de risperidona. Otros efectos cardíacos relacionados con la clase notificados con los antipsicóticos que prolongan el intervalo QT son arritmia ventricular, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular, muerte súbita, paro cardíaco y Torsade de Pointes.

Tromboembolismo venoso

Se han notificado con medicamentos antipsicóticos (frecuencia no conocida) casos de tromboembolismo venoso entre los que se incluyen casos de embolismo pulmonar y casos de trombosis venosa profunda.

Aumento de peso

Se agruparon estudios controlados con placebo y de 6 a 8 semanas de duración para comparar las proporciones de pacientes adultos con esquizofrenia tratados con risperidona y con placebo que experimentaron un aumento del peso corporal $\geq 7\%$, y se observó que la incidencia del aumento de peso fue superior en el grupo de tratamiento con risperidona (18 %) que en el grupo tratado con placebo (9 %), y que la diferencia fue estadísticamente significativa. Se agruparon estudios controlados con placebo y de 3 semanas de duración en los que participaron pacientes adultos con manía aguda; la incidencia de aumento de peso $\geq 7\%$ al final del estudio fue equivalente en los grupos de risperidona (2,5 %) y de placebo (2,4 %), y fue ligeramente superior en el grupo de control con producto activo (3,5 %).

En estudios de larga duración realizados en una población de niños y adolescentes con trastornos de la conducta y de comportamiento perturbador, se observó un aumento medio del peso de 7,3 kg tras 12 meses de tratamiento. El aumento de peso previsto para niños normales de 5 a 12 años de edad es de 3 a 5 kg por año. De los 12 a los 16 años de edad las chicas siguen ganando 3 a 5 kg por año, pero los chicos ganan aproximadamente 5 kg por año.

Información adicional sobre poblaciones especiales

A continuación, se describen las reacciones farmacológicas adversas notificadas con mayor incidencia en pacientes de edad avanzada con demencia o en niños que en poblaciones de adultos:

Pacientes de edad avanzada con demencia

En ensayos clínicos con pacientes de edad avanzada con demencia se notificaron las RAs de ataque isquémico transitorio y accidente cerebrovascular con frecuencias de 1,4 % y el 1,5 %, respectivamente. También se notificaron las siguientes RAs con

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



una frecuencia ≥ 5 % en pacientes de edad avanzada con demencia, con una frecuencia cuando menos doble que la observada en otras poblaciones de adultos: infección urinaria, edema periférico, letargia y tos.

Población pediátrica

Se notificaron las siguientes RAs con una frecuencia ≥ 5 % en niños (de 5 a 17 años), con una frecuencia cuando menos doble que la observada en ensayos clínicos con adultos: somnolencia/sedación, cansancio, cefalea, aumento del apetito, vómitos, infección del tracto respiratorio superior, congestión nasal, dolor abdominal, mareo, tos, pirexia, temblor, diarrea y enuresis.

El efecto del tratamiento a largo plazo de la risperidona sobre la maduración sexual y la altura no se ha estudiado adecuadamente.

CONDICIÓN DE VENTA:

Con formula facultativa

Adicionalmente, se requiere ajustar la información farmacológica allegada mediante radicado No. 20181026168 al presente concepto.

Norma Farmacológica: 19.16.0.0.N10

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1 MAXIDRATE

Expediente : 20186867

Radicado : 20201140379

Fecha CR : 30/06/2021

Interesado : Grupo de registros sanitarios de medicamentos con condición especial de Riesgo

Composición:

Cada sobre contiene Cloruro de potasio 10000,00000 mg polvo para reconstituir a solución oral sobre de 13,95g + Citrato de sodio dihidratado 10000,00000 mg polvo para reconstituir a solución oral sobre de 13,95 g + Cloruro de sodio 10000,00000 mg polvo para reconstituir a solución oral sobre de 13,95 g + Glucosa anhidra 10000,00000 mg polvo para reconstituir a solución oral sobre de 13,95 g

Forma farmacéutica: polvo para reconstituir a solución oral

Indicaciones

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



Prevención y tratamiento de la deshidratación leve y moderada debida a enfermedades diarreicas agudas de lactantes, niños y adultos. Sales de rehidratación oral, aporte electrolítico en los estados de deshidratación producido por diarrea.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes, vómito intratable, íleo paralítico, obstrucción o perforación intestinal.

Precauciones y advertencias:

Insuficiencia cardíaca o renal, hipertensión arterial, edema pulmonar o periférica y toxemia.

- adminístrese con precaución a pacientes con alteración de la función renal.
- para niños menores de 2 años, consulte al médico.
- durante la terapia de rehidratación oral se recomienda el consumo de alimentos blandos, para mantener una adecuada nutrición y un buen balance calórico. En lactantes, es prioritario continuar la lactancia entre las dosis de la solución. Se debe consultar al médico si la diarrea no mejora en un día o dos, o si empeoran los síntomas durante el tratamiento con este medicamento. Se debe consultar al médico tan pronto como sea posible si se presentan signos y/o síntomas de deshidratación severa, incluyendo piel acartonada (disminución de la turgencia de la piel), ojos hundidos, mareo, debilidad o cansancio, irritabilidad y pérdida de peso. Se deben evitar alimentos que contengan una carga elevada de glucosa como jugo de fruta, así como alimentos con alto contenido de sal hasta que las soluciones de rehidratación se hayan descontinuado, para prevenir la ingestión excesiva de esto o la aparición de una diarrea osmótica.
- Después de abierto el sobre y diluido, consúmase antes de las 24 horas y deseche el sobrante. La mezcla no debe hervirse.

Dosificación:

- adultos: la dosis recomendada es de 200 a 400 ml de solución por cada deposición diarreica. Se recomienda continuar el tratamiento mientras dure la diarrea, y una vez que esta finalice o se haya conseguido la rehidratación, lo que normalmente ocurre a los 4 ó 5 días.
- niños a partir de 1 año: se recomienda administrar la solución frecuentemente, en pequeñas cantidades y Lentamente; entre 25-30 ml de solución cada 10 - 15 minutos. La dosis recomendada es de aproximadamente 200 ml por cada deposición diarreica.
- pacientes de edad avanzada: la pauta posológica recomendada es la misma que para adultos.

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 conceptuar sobre el acta 34 de 2018 numeral 3.1.13.4 de la SEM para confirmar si tiene alcance al producto Maxidrate con radicado 20201140379 y expediente 20186867 con composición y concentración igual

Acta No. 19 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

de los principios activos en el cual el producto tiene glucosa anhidra y el acta aplica sobre dextrosa hidratada

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el grupo de registro sanitarios de medicamentos con condición especial de riesgo, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que tanto la dextrosa anhidra como la dextrosa hidratada se encuentran aceptadas como componente de las sales de rehidratación oral, como puede observarse en la norma farmacológica 10.3.0.0.N50; por consiguiente, la información farmacológica del producto de la referencia Maxidrate se ajusta a lo conceptuado en el Acta 34 de 2018 numeral 3.1.13.4.

Siendo las 16:00 del día 15 de septiembre de 2021, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

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. 19 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

