



COMISIÓN REVISORA
SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS
ACTA No. 13 DE 2020
SESIÓN ORDINARIA 20 DE ABRIL DE 2020*

**Los conceptos incluidos en la presente Acta se publican de manera extemporánea, teniendo en cuenta que mediante Resolución N° 2020012926 del 03 de abril de 2020, se suspendieron los términos legales de todas las actuaciones adelantadas por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos- Invima, una vez se levantó la suspensión de todas las medidas administrativas, se reanudaron las publicaciones de los conceptos pendientes.*

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

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Dr. Jorge Eliecer Olarte Caro
Dr. Jesualdo Fuentes González
Dr. Manuel José Martínez Orozco
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dr. José Gilberto Orozco Díaz
Dra. Judith Del Carmen Mestre Arellano

Profesional del Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora
Mónica Daniela Velandia Fonseca

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

No Aplica

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación

3.1.4.1. DAPSONA 5% + TAZAROTENO 0.1%. GEL

Expediente : 20164712
Radicado : 20191112198 / 20191254003
Fecha : 19/12/2019
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S

Composición:
Cada 100 g de gel contiene 5 % de Dapsona + 0.1 % de Tazaroteno

Forma farmacéutica: Gel

Indicaciones:
Tratamiento tópico del acné vulgar leve a moderado

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los componentes de la fórmula.

Precauciones y advertencias:

- La aplicación tópica de tazaroteno puede conducir a irritación excesiva de la piel en ciertos individuos sensibles. Algunos pueden experimentar prurito excesivo, quemaduras, enrojecimiento de la piel o descamación. Se deberá discontinuar hasta lograr restauración de la piel o reducir la dosis en estos casos.

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Se debe evitar administración concomitante de cosméticos y/o medicamentos que causen resequedad. No debe ser utilizado en pieles eccematosas, ya que puede ocasionar una severa irritación. Los climas extremos como el viento y el frío pueden ser más irritantes para pacientes utilizando este producto.
- Debe minimizarse la exposición a los rayos solares (incluso lámpara); en caso de exposición inevitable al sol, se recomienda el uso de pantallas solares de al menos 15 SPF y ropa protectora sobre el área de aplicación del producto. Pacientes con quemaduras no deberán utilizar el producto hasta no presentar mejoría completa.
- Los estudios a largo plazo siguiendo la administración de 0,025, 0,05 y 0,125mg/kg/día a ratas no mostraron aumento de carcinogénesis. Estudios de mutagénesis (test de Ames, ensayos sobre células de mamíferos y ensayo de micronúcleo en ratones *in vivo*) no evidenciaron que tazaroteno posea efecto mutagénico. Con respecto al impacto sobre la fertilidad, no se observan alteraciones en ratas tratadas días previos al apareamiento.
- Debido a que no se realizaron estudios durante la gestación y la lactancia en humanos, se recomienda no administrar tazaroteno a mujeres embarazadas o en período de amamantamiento, salvo en caso de que el beneficio supere el riesgo potencial para el feto.
- Se recomienda el uso de anticoncepción efectiva y regular en todas las mujeres que reciben el tratamiento. Las mujeres con potencial de procrear deben ser advertidas del riesgo potencial y el uso adecuado de planificación familiar. Un resultado negativo de la prueba de embarazo debe ser obtenido dentro de 2 semanas antes de iniciar la terapia.
- Su eficacia y seguridad no han sido estudiadas en pacientes menores de 12 años, por lo cual no se recomienda su aplicación en este grupo etario.
- La ingestión oral accidental puede producir los mismos efectos adversos que los producidos por el consumo excesivo de vitamina A (hemorragia gingival, somnolencia, visión doble, cefalea severa, irritabilidad severa, descamación de la piel y vómito); en estos casos, el paciente debe ser controlado y el tratamiento a seguir es sintomático.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas suelen limitarse a efectos tópicos y son de baja incidencia. Se incluyen las siguientes:

- Prurito, ardor
- Quemadura
- Eritema
- Empeoramiento de la patología
- Erupción
- Dermatitis irritante por contacto
- Sangrado
- Resequedad, descamación, agrietamiento

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Aumento de la oleosidad de la piel
- Ocasionalmente se registran edema localizado y decoloración de la piel

Interacciones:

- Medicamentos dermatológicos y cosméticos que posean un fuerte efecto deshidratante o astringente empeoran el cuadro.
- Medicamentos con efecto foto sensibilizante (tiazidas, tetraciclinas, fluoroquinolonas, fenotiazinas, sulfonamidas) pueden aumentar el riesgo potencial de foto toxicidad.
- La interacción entre tazaroteno y los diuréticos tiazídicos, las fenotiazinas, las fluoroquinolonas, sulfonamidas y tetraciclinas aumenta el riesgo de foto toxicidad por efecto fotosensible sinérgico.
- La interacción entre tazaroteno y tretinoína aumenta el riesgo de síntomas clínicos similares a la hipervitaminosis A, debido a efecto aditivo de las moléculas por ser relacionadas a la vitamina A. Se deberá evitar el consumo de dosis superiores a la recomendación diaria de Vitamina A.
- La tasa de absorción y los niveles plasmáticos de Dapsona 5% son equivalentes al 1% de los niveles séricos observados después de una dosis de 100 mg de Dapsona por vía oral.
- La administración concomitante de Dapsona 5% y Trimetoprim-Sulfametoxazol (160-800 mg) ha demostrado un aumento en los niveles plasmáticos de Dapsona hasta del 40%.

Vía de administración: Tópica

Dosificación y Grupo etario:

Administración y Posología:

La pauta de administración de Dapsona 5% y Tazaroteno 0,1% tópico consiste en la aplicación una vez al día, preferiblemente en la noche, en cantidad suficiente para cubrir el área afectada con una fina película, empleando un masaje suave hasta que la solución desaparezca. Aplicar sobre la piel seca. En caso de aplicar emolientes en la piel, la combinación deberá administrarse una hora posterior al uso del emoliente.

Grupo etario: Hombres y mujeres mayores de 12 años.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019014910 emitido mediante Acta No. 23 de 2019 numeral 3.1.4.2, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Información para Prescribir allegada mediante radicado 20191112198

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no da respuesta satisfactoria a los requerimientos del Acta No. 23 de 2019 numeral 3.1.4.2, la Sala recomienda negar la solicitud de evaluación farmacológica para la nueva asociación por cuanto no allega información adicional a la anteriormente presentada que permita sustentar la seguridad / eficacia de la asociación. En el único estudio que allega evaluando los dos principios activos simultáneamente, estos fueron administrados por separado uno en gel y el otro en crema, con una muestra pequeña que incluyó pacientes con acné de moderado a grave, lo que no concuerda con la indicación solicitada y como los autores mencionan en la conclusión, los resultados sugieren un beneficio sin que esto haya sido plenamente establecido.

3.1.4.2. COMBIPACK DE MIFEPRISTONA 200 MG + MISOPROSTOL 200 MCG TABLETAS

Expediente : 20175109
Radicado : 20191256262
Fecha : 20/12/2019
Interesado : Acme Formulation PVT, LTD.

Composición:

Cada combipack contiene 1 tableta de Mifepristona y 4 tabletas de Misoprostol
Cada tableta de Mifepristona contiene 200 mg de Mifepristona
Cada tableta de Misoprostol contiene 200 mg de Misoprostol

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Mifepristona está indicado para la interrupción médica del embarazo intrauterino hasta un máximo de 63 días después del primer día del último período menstrual, seguido de misoprostol en 36 o 48 horas, en las circunstancias específicas indicadas a continuación:

- a) Cuando la continuación del embarazo constituye un peligro para la vida o la salud de la mujer, certificado por un médico.
- b) Cuando hay una malformación grave del feto que hace que su vida sea inviable, certificado por un médico.
- c) Embarazo psicológico; una situación de un huevo claro (saco gestacional sin embrión) o un embarazo interrumpido antes de las 8 semanas.

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- d) Cuando el embarazo sea el resultado de una conducta, debidamente denunciada, que constituya acceso carnal o acto sexual sin consentimiento, inseminación o transferencia abusiva o artificial del óvulo fecundado no consentido, o incesto

Contraindicaciones:

Este producto NUNCA DEBE prescribirse en las siguientes situaciones:

- embarazo no confirmado por examen ginecológico, ecografía o pruebas biológicas,
- embarazo después de 63 días de amenorrea,
- embarazo extrauterino confirmado o sospechado,
- alergia conocida previa a las prostaglandinas,
- asma grave no controlado por terapia, por porfiria hereditaria,
- insuficiencia suprarrenal crónica,
- hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de uso

Advertencias

En ausencia de estudios específicos, se recomienda precaución cuando se considera el uso de MISO-MIFE en pacientes con:

- Insuficiencia renal
- Insuficiencia hepática
- Desnutrición.

Los pacientes con válvulas cardíacas protésicas o que hayan tenido un episodio previo de endocarditis infecciosa deben recibir un tratamiento antibiótico profiláctico adecuado. Este método requiere una participación activa de la mujer, a la que se debe informar sobre los requisitos del método:

- La necesidad de tomar los dos medicamentos de forma secuencial, es decir, primero tomar mifepristona y luego seguir con misoprostol para que se administre 36-48 horas después,
- La necesidad de una visita de seguimiento dentro de los 14-21 días después de la ingesta de mifepristona para verificar que el aborto se haya completado,
- La posibilidad de que falle el método que puede requerir la interrupción del embarazo por un método quirúrgico.

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el caso de que ocurra un embarazo con un dispositivo intrauterino in situ, este dispositivo debe retirarse antes de la administración de mifepristona.

La expulsión del producto de la concepción puede tener lugar antes de la administración de misoprostol (en 1 a 2% de los casos).

Esto no impide la visita de seguimiento para verificar que el aborto se haya completado.

Antes de administrar MISO-MIFE a una mujer que ha sufrido mutilación genital (MGF), un profesional médico capacitado calificado debe realizar un examen físico para excluir cualquier obstáculo anatómico al aborto con medicamentos.

Debido a que es importante tener acceso a la atención médica adecuada si se desarrolla una emergencia, el procedimiento de tratamiento solo debe realizarse cuando el paciente tenga acceso a instalaciones médicas equipadas para proporcionar tratamiento quirúrgico por aborto incompleto, transfusión de sangre o reanimación de emergencia durante el período comprendido entre la primera visita hasta que sea dado de alta por el profesional médico calificado que lo administra.

- Riesgos relacionados con el método:

- Fallas

Un riesgo no despreciable de falla, que ocurre en 4.5 a 7.8% de los casos, hace que la visita de seguimiento sea obligatoria para verificar que el aborto esté completo. Se debe informar a la paciente que puede requerirse tratamiento quirúrgico para lograr un aborto completo.

- Infección

El tracto genital es más susceptible a la infección ascendente cuando el cuello uterino se dilata después del aborto o el parto. Existen pocos datos sobre la incidencia de infección pélvica clínicamente significativa después del aborto con medicamentos, pero parece ser poco recuente y probablemente ocurre con menos frecuencia que después de la aspiración al vacío. Muchos de los síntomas de la infección pélvica, como el dolor, a menudo son inespecíficos y, por lo tanto, el diagnóstico preciso es difícil. En mujeres con signos clínicos como dolor pélvico, dolor abdominal o anexial, flujo vaginal y fiebre, se debe sospechar una infección pélvica y se debe administrar el tratamiento adecuado.

- Otros riesgos

Los síntomas relacionados con el embarazo, como las náuseas y los vómitos, pueden aumentar después de la mifepristona y aumentar aún más después de la administración de misoprostol, y se debilitarán y desaparecerán durante el proceso de aborto. El dolor de la parte baja del abdomen y los calambres son los síntomas más comunes y están

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



relacionados con la administración de misoprostol y el proceso de aborto. Si el dolor persiste después de la expulsión de los productos de la concepción, se debe investigar su origen. La diarrea es el efecto secundario más común relacionado con la dosis relacionado con el uso de misoprostol que normalmente no requiere tratamiento.

Algunas mujeres también reportan haber sufrido escalofríos y/o aumento de temperatura después de la administración de misoprostol.

Con respecto a la determinación del Rhesus y la prevención de la aloinmunización del Rhesus, se aplican las mismas medidas generales al uso del aborto con medicamentos que durante cualquier interrupción del embarazo. Cualquier infección del tracto reproductivo debe tratarse antes de administrar el régimen de aborto con medicamentos. Durante los ensayos clínicos, se han producido embarazos entre el aborto y la reanudación de la menstruación. Para evitar la posibilidad de un embarazo posterior a la mifepristona, se recomienda evitar las relaciones sexuales sin protección hasta la aparición de la primera menstruación después del aborto. Por lo tanto, los métodos anticonceptivos confiables deben comenzar lo antes posible después de la administración de misoprostol.

Precauciones de uso

En caso de sospecha de insuficiencia suprarrenal aguda, se recomienda la administración de dexametasona. 1 mg de dexametasona antagoniza una dosis de 400 mg de mifepristona.

Debido a la actividad antiglucocorticoide de la mifepristona, la eficacia de la terapia con corticosteroides a largo plazo, incluidos los corticosteroides inhalados en pacientes asmáticos, puede disminuir durante los 3 a 4 días posteriores a la ingesta de mifepristona. La terapia debe ser ajustada.

En teoría, puede producirse una disminución de la eficacia del método debido a las propiedades antiproglandinas de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluida la aspirina (ácido acetilsalicílico). La evidencia limitada sugiere que la administración conjunta de AINE el día de la administración de misoprostol no influye negativamente en los efectos de la mifepristona o el misoprostol y no reduce la eficacia clínica de la interrupción médica del embarazo. Se han reportado accidentes cardiovasculares poco frecuentes pero graves después de la administración intramuscular de análogo de prostaglandina. Por esta razón, las mujeres con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular o enfermedad cardiovascular establecida deben ser tratadas con precaución.

Reacciones adversas:

Los efectos indeseables se clasifican en títulos de frecuencia.

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada frecuencia.

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1,000$, $\leq 1/100$)

Raras ($\geq 1/10,000$ $\leq 1/1,000$)

Muy raras ($< 1/10,000$), no conocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos vasculares	
Raras	hipotensión
Sistema gastrointestinal	
Frecuentes	Calambres, leves o moderados. Náuseas, vómitos, diarrea (estos efectos gastrointestinales están relacionados con el uso de misoprostol).
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuentes	Hipersensibilidad: erupciones cutáneas.
Raras	Urticaria, eritrodermia, eritema nudoso, necrólisis epidérmica.
Trastornos del sistema reproductivo y de los senos	
Muy frecuentes	contracciones uterinas o calambres (hasta 70 a 80%) en las horas posteriores a la ingesta de misoprostol.
Frecuentes	el sangrado abundante ocurre en hasta el 5% de los casos y puede requerir legrado hemostático y transfusión de sangre en hasta el 1,8% de los casos.
Poco frecuentes	Infección después del aborto: se han notificado infecciones sospechadas o confirmadas (endometritis, enfermedad inflamatoria pélvica) en menos del 1% de las mujeres.
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	
Raras	dolores de cabeza, malestar general, síntomas vagales (sofocos, mareos, escalofríos) y fiebre.

Se han notificado casos muy raros de shock tóxico mortal causado por la endometritis por *Clostridium sordellii*, que se presenta sin fiebre u otros síntomas evidentes de infección.

Interacciones:

Mifepristona

No se han realizado estudios de interacción en vista de la administración de dosis única. Sobre la base del metabolismo de mifepristona por CYP3A4, es posible que el ketoconazol, itraconazol, eritromicina y el jugo de toronja puedan inhibir su metabolismo (aumentando los niveles séricos de mifepristona). Además, la rifampicina, la dexametasona, la hierba de San Juan y ciertos anticonvulsivos (fenitoína, fenobarbital,

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



carbamazepina) pueden inducir el metabolismo de la mifepristona (disminución de los niveles séricos de mifepristona).

Según la información de inhibición in vitro, la administración conjunta de mifepristona puede conducir a un aumento en los niveles séricos de fármacos que son sustratos del CYP3A4. Debido a la eliminación lenta de la mifepristona del cuerpo, dicha interacción puede observarse durante un período prolongado después de su administración.

Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se administra mifepristona con medicamentos que son sustratos del CYP3A4 y tienen un rango terapéutico estrecho, como ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanilo, diergotamina, ergotamina, fentanilo y quinidina, o algunos agentes utilizados durante la anestesia general.

Los antiácidos que contienen magnesio pueden empeorar la diarrea inducida por misoprostol.

Misoprostol

No se ha demostrado que el misoprostol interfiera con los efectos beneficiosos de la aspirina en los signos y síntomas de la artritis reumatoide. El misoprostol no ejerce efectos clínicamente significativos sobre la absorción, los niveles en sangre y los efectos antiplaquetarios de las dosis terapéuticas de aspirina. El misoprostol no tiene un efecto clínicamente significativo sobre la cinética de diclofenaco o ibuprofeno. Los efectos secundarios más comunes del misoprostol son diarrea y dolor abdominal. Estos efectos secundarios pueden aumentar si Misoprostol se toma simultáneamente con antiácidos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El método de administración será como se presenta a continuación:

Hasta 49 días de amenorrea:

El tratamiento con mifepristona y misoprostol para la interrupción del embarazo requiere tres visitas clínicas por parte de la paciente.

La mifepristona puede administrarse solo en una clínica u hospital, bajo la supervisión de un ginecólogo que pueda evaluar la edad gestacional de un embrión y diagnosticar embarazos ectópicos.

El ginecólogo también debe poder proporcionar intervención quirúrgica en casos de aborto incompleto o hemorragia grave, o haber hecho planes para proporcionar dicha atención a través de otros, y poder garantizar a los pacientes el acceso a instalaciones

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



médicas equipadas para proporcionar transfusiones de sangre y reanimación, si es necesario.

Día uno: administración de mifepristona Se toman 600 mg de mifepristona (es decir, 3 tabletas de 200 mg cada una) en una sola dosis oral.

Día tres: administración de misoprostol

El paciente regresa al proveedor de atención médica dos días después de ingerir Mifepristona.

A menos que se haya producido un aborto y se haya confirmado mediante un examen clínico o una ecografía, la paciente toma dos tabletas de 200 µg (400 µg) de Misoprostol por vía oral.

Durante el período inmediatamente posterior a la administración de Misoprostol, el paciente puede necesitar medicamentos para los calambres o los síntomas gastrointestinales.

Se debe dar instrucciones a la paciente sobre qué hacer si se producen molestias significativas, sangrado excesivo u otras reacciones adversas y se le debe dar un número de teléfono para llamar si tiene preguntas después de la administración de Misoprostol.

Día 14: Examen posterior al tratamiento

Los pacientes regresarán para una visita de seguimiento aproximadamente 14 días después de la administración de mifepristona.

Esta visita es muy importante para confirmar mediante un examen clínico o una ecografía que se haya producido una interrupción completa del embarazo.

Las pacientes que tienen un embarazo en curso en esta visita tienen un riesgo de malformación fetal como resultado del tratamiento.

Se recomienda la terminación quirúrgica para controlar los fracasos del tratamiento médico del aborto.

Hasta 63 días de amenorrea:

La dosis es de 200 mg de mifepristona por vía oral, seguida 36-48 horas después por Misoprostol 800 mcg (4 tabletas de 200 mcg) administradas por vía oral.

La duración del embarazo puede determinarse a partir de la historia menstrual y mediante un examen clínico.

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La ecografía debe usarse si la duración del embarazo es incierta o si se sospecha un embarazo ectópico.

Condición de venta: Control especial

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora no encuentra justificación a la presentación propuesta teniendo en cuenta que en la indicación solicitada es necesario individualizar la posología de cada uno de los principios activos.

3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica

3.1.5.1. **IMBRUVICA® TABLETAS RECUBIERTAS 140 MG** **IMBRUVICA® TABLETAS RECUBIERTAS 280 MG** **IMBRUVICA® TABLETAS RECUBIERTAS 420 MG** **IMBRUVICA® TABLETAS RECUBIERTAS 560 MG**

Expediente : 20175245 / 20175248 / 20175249 / 20175246
Radicado : 20191257305 / 20191257325 / 20191257332 / 20191257321
Fecha : 20/12/2019
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 140 mg de Ibrutinib
- Cada tableta recubierta contiene 280 mg de Ibrutinib
- Cada tableta recubierta contiene 420 mg de Ibrutinib
- Cada tableta recubierta contiene 560 mg de Ibrutinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Linfoma de células del manto (LCM)

IMBRUVICA® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto que han recibido por lo menos una terapia previa.

Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLC/LLCP).

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



IMBRUVICA® está indicado para el tratamiento de pacientes con LLC/LLCP.

Macroglobulinemia de Waldenström (MW)

IMBRUVICA® está indicado para el tratamiento de pacientes con MW.

Linfoma de zona marginal (LZM)

IMBRUVICA® está indicado para el tratamiento de pacientes con LZM que requieren terapia sistémica y han recibido al menos una terapia previa basada en anti CD 20.

Enfermedad de injerto contra huésped crónica (EICHc)

IMBRUVICA® está indicado para el tratamiento de pacientes con enfermedad de injerto contra huésped crónica (EICHc) que han recibido al menos una línea de terapia sistémica, en pacientes refractarios a corticoides.

Contraindicaciones:

IMBRUVICA® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida (por ejemplo, reacciones anafilácticas y anafilactoides) a ibrutinib o a los excipientes en su fórmula.

Precauciones y advertencias:

Eventos relacionados con sangrado

Se han reportado eventos de sangrado en pacientes tratados con IMBRUVICA®, con o sin trombocitopenia. Estos incluyen eventos de sangrado menores tales como contusiones, epistaxis y petequias y eventos de sangrado mayores, algunos mortales, incluyendo sangrado gastrointestinal, hemorragia intracraneal y hematuria.

Se observaron los efectos inhibitorios de ibrutinib en la agregación plaquetaria inducida por colágeno en un estudio in vitro de la función plaquetaria. El uso concomitante de agentes anticoagulantes o antiplaquetarios con IMBRUVICA® incrementa el riesgo de un sangrado mayor. Se observó un mayor riesgo de sangrado mayor con los agentes anticoagulantes que con los agentes antiplaquetarios. Considerar los riesgos y beneficios de la terapia con anticoagulantes o antiplaquetarios cuando se coadministra con IMBRUVICA®. Monitorear los signos y síntomas del sangrado.

Se deben evitar los suplementos como el aceite de pescado y la vitamina E.

El tratamiento con IMBRUVICA® se debe suspender por lo menos de 3 a 7 días antes y después de una intervención quirúrgica dependiendo del tipo de cirugía y del riesgo de la hemorragia.

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha estudiado a pacientes con diátesis hemorrágica congénita.

Leucostasis

Se han reportado casos aislados de leucostasis en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Un número elevado de linfocitos circulantes (> 400000/mcL) puede incrementar el riesgo. Se debe considerar suspender temporalmente la administración de IMBRUVICA®. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes. Se debe administrar medidas de apoyo, incluyendo hidratación y/o citoreducción, según esté indicado.

Infecciones

Se observaron infecciones (incluyendo sepsis, infecciones bacterianas, virales o fúngicas) en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Algunas de estas infecciones se han asociado con hospitalización y muerte. Considerar la profilaxis de acuerdo con el estándar de cuidado en pacientes que están en riesgo incrementado de infecciones oportunistas. A pesar de que no se ha establecido la causalidad, se han producido casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) y reactivación de hepatitis B en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Se debe monitorizar los signos y síntomas de los pacientes (fiebre, escalofríos, debilidad, confusión, vómitos e ictericia) y se debe aplicar medidas terapéuticas según esté indicado.

Citopenias

Se reportaron citopenias de grado 3 o 4 aparecidas durante el tratamiento (neutropenia, trombocitopenia y anemia) en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Monitorear mensualmente el hemograma completo.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

Se han reportado casos de EPI en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Monitorear los síntomas pulmonares indicativos de EPI en los pacientes. Si los síntomas se desarrollan, interrumpir el tratamiento con IMBRUVICA® y manejar adecuadamente la EPI. Si los síntomas persisten, considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con IMBRUVICA® y seguir las guías de modificación de la dosis.

Arritmias cardíacas

Se ha reportado fibrilación auricular, aleteo o flutter auricular y casos de taquiarritmia ventricular incluyendo algunos casos fatales en pacientes tratados con IMBRUVICA®, en particular en pacientes con factores de riesgo cardíaco, hipertensión, infecciones agudas y antecedentes de arritmia cardíaca. Monitorear a los pacientes de forma periódica y clínica para detectar arritmia cardíaca. Se debe evaluar clínicamente, y si está indicado, realizar un electrocardiograma (ECG) a los pacientes que desarrollan síntomas arrítmicos (por ejemplo, palpitaciones, mareos, síncope, malestar en el pecho o aparición reciente de

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



disnea). En el caso de arritmias cardíacas persistentes, considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con IMBRUVICA® y siga las guías de modificación de la dosis.

Síndrome de lisis tumoral

Se ha reportado síndrome de lisis tumoral con el tratamiento con IMBRUVICA®. Los pacientes con riesgo de síndrome de lisis tumoral son aquellos que presentan una alta carga tumoral antes del tratamiento. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes y tomar las precauciones adecuadas.

Cáncer de piel distinto del melanoma

El cáncer de piel distinto del melanoma ha ocurrido en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Monitorear en los pacientes la aparición de cáncer de piel distinto del melanoma.

Hipertensión arterial

Ocurrió hipertensión en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Controlar regularmente la presión arterial en pacientes tratados con IMBRUVICA® e iniciar o ajustar la medicación antihipertensiva durante todo el tratamiento con IMBRUVICA® según corresponda.

Prolongación de intervalo PR

IMBRUVICA® ocasiona prolongación del intervalo PR en el electrocardiograma (ECG) dependiente de la dosis y concentración del medicamento. Se debe tener precaución en pacientes con anormalidades del sistema de conducción pre-existentes (por ejemplo, bloqueo AV de segundo y tercer grado o bloqueo sinoauricular) o con antecedentes de alteraciones del ritmo (por ejemplo, taquiarritmia).

Diarrea

En análisis de seguridad por grupos, la diarrea ocurrió aproximadamente en la mitad de los pacientes con neoplasias de células B tratados con IMBRUVICA®, y grado 3 o 4 ocurrió en el 3% de los pacientes. En un estudio con 42 pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Injerto contra huésped crónica (EICHc) tratados con IMBRUVICA®, el 36% de los pacientes presentaron diarrea y de estos el 10% fue de grado 3 o 4. Se recomienda mantener una correcta hidratación, administrando abundantes líquidos y electrolitos con tratamiento antidiarreico según sea necesario y según criterio médico.

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas:

En esta sección se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se han considerado razonablemente asociados, en cuanto a su causa, con el uso de ibrutinib, basado en la evaluación exhaustiva de la información disponible sobre acontecimientos adversos. No se puede determinar con fiabilidad una relación causal con ibrutinib en casos individuales. Además, debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

Reacciones adversas de estudios integrados en pacientes con neoplasia maligna de célula B

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® en tres estudios de fase 2 (PCYC-1102-CA, PCYC-1104-CA y PCYC-1118E) y seis estudios de fase 3 (PCYC-1112-CA, PCYC-1115-CA, CLL3001, PCYC-1130-CA, MCL3001 y PCYC-1127-CA) que incluyeron 1200 pacientes con neoplasias malignas de la célula B. Los pacientes recibieron IMBRUVICA® hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia en pacientes tratados con IMBRUVICA® con neoplasia maligna de la célula B ($\geq 20\%$) fueron diarrea, erupción cutánea, hemorragia (por ejemplo, hematomas), neutropenia, dolor musculoesquelético, náuseas y trombocitopenia.

Las reacciones adversas más frecuentes de Grado 3/4 ($\geq 5\%$) fueron: neutropenia, neumonía y trombocitopenia.

Tabla 1: Reacciones adversas reportadas en pacientes tratados con IMBRUVICA® con neoplasia maligna de célula B (n = 1200)

Sistema de clasificación de órgano	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior	18	1
	Neumonía*†	16	10
	Infección de la piel*	14	3
	Infección del tracto urinario	10	2
	Sinusitis*	10	1

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órgano	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
	Sepsis*†	5	3
Neoplasia benigna, maligna y no especificada (incluyendo quistes y pólipos)	Cáncer de piel distinto del melanoma*	6	1
	Carcinoma de células basales	3	<1
	Carcinoma de células escamosas	2	<1
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	Neutropenia	30	26
	Trombocitopenia	21	10
	Neutropenia febril	5	5
	Leucocitosis	2	1
	Linfocitosis	1	1
	Síndrome de leucostasis	<1	<1
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hiperuricemia	8	2
	Síndrome de lisis tumoral	1	1
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	13	1
	Mareos	9	0
Trastornos oculares	Visión borrosa	7	0
Trastornos cardíacos	Fibrilación auricular	7	4
Trastornos vasculares	Hemorragia*†	31	1
	Hematomas*	22	<1
	Epistaxis	8	<1
	Petequias	7	0
	Hematoma subdural†	1	<1
	Hipertensión*	12	5
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	39	3
	Náuseas	25	1
	Estreñimiento	16	<1
	Vómito	13	<1
	Estomatitis*	12	<1
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Erupción cutánea*	31	3
	Eritema	2	0
	Urticaria	1	<1
	Angioedema	<1	<1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético*	30	3
	Espasmos musculares	14	<1
	Artralgia	14	1

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órgano	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Trastornos generales y problemas en el lugar de administración	Pirexia	20	2
	Edema periférico	15	1

*Incluye términos múltiples de reacciones adversas.

† Incluye eventos con resultado fatal.

Discontinuación y reducción de la dosis debido a las reacciones adversas

De los 1200 pacientes tratados con IMBRUVICA® con neoplasia maligna de la célula B, el 5% discontinuó el tratamiento debido a las reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la discontinuación del tratamiento incluyeron neumonía, fibrilación auricular, hemorragia y trombocitopenia.

Las reacciones adversas que condujeron a la reducción de la dosis se produjeron en el 7% de los pacientes.

Leucostasis

Se han observado casos aislados de leucostasis.

Ancianos

De los 1200 pacientes tratados con IMBRUVICA®, el 64% tenía 65 años de edad o más. Se produjo con más frecuencia neumonía de grado 3 o mayor ($\geq 5\%$) entre los pacientes ancianos tratados con IMBRUVICA® (12% de los pacientes ≥ 65 años de edad frente al 7% de los pacientes < 65 años de edad).

Linfoma de la zona marginal

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® en un estudio clínico abierto que incluyó 63 pacientes con LZM que recibieron al menos una terapia previa.

Las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia en el estudio de LZM ($\geq 20\%$) fueron fatiga, diarrea, hematomas, dolor musculoesquelético, anemia, hemorragia, erupción cutánea, náuseas, trombocitopenia, artralgia, edema periférico, tos, disnea e infección del tracto respiratorio superior.

Discontinuación y reducción de la dosis debido a las reacciones adversas

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El trece por ciento de los pacientes que recibieron IMBRUVICA® en el ensayo de LZM discontinuó el tratamiento debido a las reacciones adversas. Las reacciones adversas que condujeron a la reducción de la dosis ocurrieron en aproximadamente en el 10% de los pacientes.

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 2 a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® con una mediana de la duración de 11.6 meses en el estudio de LZM.

Tabla 2: Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes con LZM tratados con 560 mg de IMBRUVICA®- Estudio 1121 (N = 63)

Sistema de clasificación de órgano	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 - 4 (%)
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior	21	0
	Sinusitis*	19	0
	Bronquitis	11	0
	Neumonía*	11	10
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	Anemia	33	14
	Trombocitopenia*	25	2
	Neutropenia*	8	8
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Disminución del apetito	16	2
	Hiperuricemia	16	0
	Hipoalbuminemia	14	0
	Hipocalcemia	13	0
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	16	2
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	19	0
	Cefalea	13	0
Trastornos vasculares	Hemorragia*	30	0
	Hipertensión*	14	5
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	22	2
	Disnea	21	2
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	43	5
	Náuseas	25	0
	Dispepsia	19	0
	Estomatitis*	17	2
	Dolor abdominal	16	2
	Estreñimiento	14	0
	Dolor abdominal superior	13	0
	Vómitos	11	2
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Hematomas*	41	0
	Erupción cutánea*	29	5
	Prurito	14	0

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órgano	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 - 4 (%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético*	40	3
	Artralgias	24	2
	Espasmos musculares	19	3
Trastornos generales y problemas en el lugar de administración	Fatiga	44	6
	Edema periférico	24	2
	Pirexia	17	2

* Incluye términos múltiples de reacciones adversas.

Enfermedad de injerto contra huésped crónica

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® en un estudio clínico abierto que incluyó 42 pacientes con EICHc después del fracaso de la terapia con corticoesteroides de primera línea y que requirieron terapia adicional.

Las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia en el estudio de EICHc ($\geq 20\%$) fueron fatiga, hematomas, diarrea, estomatitis, espasmos musculares, náuseas, hemorragia y neumonía. Se presentó fibrilación auricular de Grado 3 en un paciente (2%).

Discontinuación y reducción de la dosis debido a las reacciones adversas

El veinticuatro por ciento de los pacientes que recibieron IMBRUVICA® en el ensayo de EICHc discontinuó el tratamiento debido a las reacciones adversas. Las reacciones adversas que condujeron a la reducción de la dosis ocurrieron en el 26% de los pacientes.

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 3 a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® con una mediana de la duración de 4.4 meses en el estudio de EICHc.

Tabla 3: Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes con EICHc tratados con 420 mg de IMBRUVICA®- Estudio 1129 (N = 42)

Sistema de clasificación de órgano	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 - 4 (%)
Infecciones e infestaciones	Neumonía*	21	10
	Infección del tracto respiratorio superior	19	0
	Sepsis*	10	10
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hipocalcemia	12	7
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	17	5
Trastornos vasculares	Hemorragia*	26	0

Acta No. 13 de 2020 SEM

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



Sistema de clasificación de órgano	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 - 4 (%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	14	0
	Disnea	12	2
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	36	10
	Estomatitis*	29	2
	Náuseas	26	0
	Estreñimiento	12	0
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Hematomas*	41	0
	Erupción cutánea*	12	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares	29	2
	Dolor musculoesquelético*	14	5
Trastornos generales y problemas en el lugar de administración	Fatiga	57	12
	Pirexia	17	5
	Edema periférico	12	0
Lesiones, intoxicación y problemas en el procedimiento	Caída	17	0

* Incluye términos múltiples de reacciones adversas.

Seguridad a largo plazo

Se analizaron los datos de seguridad a largo plazo durante 4 años de 1177 pacientes (LLC/LLCP n = 807 y LCM n = 370) tratados con IMBRUVICA®. La mediana de la duración del tratamiento para LLC/LLCP fue 45 meses y el 70% y 40% de los pacientes recibieron tratamiento durante más de 2 años y 4 años. La mediana de la duración del tratamiento para LCM fue 11 meses y el 31% y 14% de los pacientes recibieron tratamiento durante más de 2 años y 4 años. El perfil de seguridad general conocido de los pacientes expuestos a IMBRUVICA® se mantuvo constante, excepto una prevalencia creciente de hipertensión, sin que se hayan identificado nuevos problemas de seguridad. La prevalencia de hipertensión de grado 3 o mayor fue 4% (año 0-1), 6% (año 1-2), 8% (año 2-3) y 8% (año 3-4). La incidencia para el período de 4 años fue 10%.

Datos de post-comercialización

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y las descritas anteriormente, se han reportado las siguientes reacciones adversas durante la experiencia posterior a la comercialización (Tabla 4). Debido a que estas reacciones

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



fueron informadas de forma voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible realizar estimaciones confiables sobre la frecuencia, ni determinar una relación causal de la exposición al fármaco. Las frecuencias se proporcionan de acuerdo con la siguiente convención:

Muy frecuente	$\geq 1/10$ ($\geq 10\%$)
Frecuente	$\geq 1/100$ y $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$)
Poco frecuente	$\geq 1/1000$ y $< 1/100$ ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$)
Rara	$\geq 1/10000$ y $< 1/1000$ ($\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$)
Muy rara	$< 1/10000$, incluyendo los reportes aislados ($< 0.01\%$).
Desconocido	No se puede estimar a partir de los datos disponibles

En la Tabla 4, las reacciones adversas se describen considerando la categoría de la frecuencia basada en las tasas de reportes espontáneos, cuando se conozcan.

Tabla 4: Reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización por categoría de frecuencia estimadas a partir de tasas de reportes espontáneos

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Categoría de frecuencia
Trastornos cardíacos	
Taquiarritmias ventriculares*†	Frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	
Enfermedad pulmonar intersticial*†	Poco frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Síndrome de lisis tumoral	Muy rara
Trastornos hepatobiliares	
Insuficiencia hepática*	Muy rara
Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos	
Angioedema	Muy rara
Eritema	Muy rara
Onicoclasia	Poco frecuente
Paniculitis*	Rara
Síndrome de Stevens-Johnson	Rara
Urticaria	Muy rara
Trastornos del sistema nervioso	
Neuropatía periférica*	Poco frecuente

*Incluye términos múltiples de reacciones adversas.

† Incluye eventos con resultado fatal.

Interacciones:

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ibrutinib se metaboliza principalmente por la enzima citocromo P450 3A4 (CYP3A4).

Agentes que pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de ibrutinib

El uso concomitante de IMBRUVICA® y fármacos que inhiben de forma moderada o potente el CYP3A puede incrementar la exposición a ibrutinib y los inhibidores potentes deberían ser evitados.

Inhibidores potentes del CYP3A

La coadministración del ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A, en 18 sujetos sanos, incrementó la exposición ($C_{\max}$ y $AUC_{0-\text{último}}$) a ibrutinib en 29 y 24 veces, respectivamente. En un estudio de interacción fármaco-fármaco en pacientes con neoplasias malignas de célula B, la co-administración de voriconazol incrementó la $C_{\max}$ y el AUC en 6.7 veces y 5.7 veces respectivamente. En estudios clínicos, la exposición máxima observada (AUC) a ibrutinib fue ≤ 2 veces en 37 pacientes tratados con inhibidores leves o moderados del CYP3A, en comparación con la exposición a ibrutinib en 76 pacientes que no fueron tratados concomitantemente con los inhibidores del CYP3A. Los datos de seguridad clínica en 66 pacientes tratados con inhibidores moderados ($n = 47$) o potentes ($n = 19$) del CYP3A no reveló incrementos significativos en las toxicidades. Se puede usar concomitantemente voriconazol y posaconazol con IMBRUVICA® según las dosis recomendadas en la tabla a continuación. Todos los otros inhibidores potentes del CYP3A (por ejemplo, ketoconazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, claritromicina, telitromicina, itraconazol, nefazodona y cobicistat) se deberían evitar y se debería considerar una alternativa con menor potencial inhibitorio del CYP3A. Si el beneficio es mayor que el riesgo y se tiene que usar un inhibidor potente del CYP3A, ver las modificaciones de la dosis recomendada en la tabla a continuación.

Inhibidores moderados y leves de CYP3A

En pacientes con neoplasias malignas de célula B, la co-administración de eritromicina, inhibidor del CYP3A, incrementó la $C_{\max}$ y el AUC en 3.4 veces y 3.0 veces respectivamente. Si está indicado un inhibidor moderado del CYP3A (por ejemplo, fluconazol, eritromicina, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacino, crizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamilo, amiodarona, dronedarona), reducir la dosis de IMBRUVICA® según las modificaciones de la dosis recomendada en la tabla a continuación.

No se requiere un ajuste de la dosis en combinación con inhibidores leves. Vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad y siga las guías de modificación de la dosis según necesidad. Durante el tratamiento con IMBRUVICA®, evite el consumo de toronjas y naranja amarga ya que contienen inhibidores moderados de la enzima CYP3A.

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las modificaciones de la dosis recomendada se describen a continuación:

Población de pacientes	Fármaco co-administrado	Dosis recomendada de IMBRUVICA® el tiempo que dure el uso del inhibidor ^a
Neoplasias malignas de célula B	• Inhibidores leves del CYP3A	420 mg o 560 mg una vez al día por indicación. No se requiere ajustar la dosis.
	• Inhibidores moderados del CYP3A	280 mg una vez al día.
	• Voriconazol • Posaconazol a dosis menores o iguales a 200 mg en suspensión dos veces al día	140 mg una vez al día.
	• Otros inhibidores potentes del CYP3A • Posaconazol a dosis altas^b	Evitar el uso concomitante y considerar alternativa con menor potencial inhibitorio del CYP3A. Si estos inhibidores serán utilizados a corto plazo (como anti-infecciosos por siete días o menos), interrumpir IMBRUVICA®. Si el beneficio es mayor que el riesgo, y se requiere dosificación a largo plazo con un inhibidor del CYP3A (más de siete días) reducir la dosis de IMBRUVICA® a 140 mg una vez al día el tiempo que dure el uso del inhibidor.
Enfermedad de injerto contra huésped crónica	• Inhibidores leves del CYP3A	420 mg una vez al día. No se requiere ajustar la dosis.
	• Inhibidores moderados del CYP3A	420 mg una vez al día. No se requiere ajustar la dosis.
	• Voriconazol • Posaconazol a dosis menores o iguales a 200 mg en suspensión dos veces al día	280 mg una vez al día.

Acta No. 13 de 2020 SEM

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



	• Posaconazol a dosis altas^b	140 mg una vez al día
	• Otros inhibidores potentes del CYP3A	Evitar el uso concomitante y considerar una alternativa con menor potencial inhibitorio del CYP3A. Si estos inhibidores serán utilizados a corto plazo (como anti-infecciosos por siete días o menos), interrumpir IMBRUVICA®. Si el beneficio es mayor que el riesgo y se requiere dosificación a largo plazo con un inhibidor del CYP3A (más de siete días), reducir la dosis de IMBRUVICA® a 140 mg una vez al día el tiempo que dure el uso del inhibidor.

^a Monitorizar las reacciones adversas a IMBRUVICA® e interrumpir o modificar la dosis según lo recomendado.

^b Posaconazol a dosis altas (posaconazol suspensión 200 mg tres veces al día o 400 mg dos veces al día, posaconazol inyección IV 300 mg una vez al día, posaconazol tableta de liberación retardada 300 mg una vez al día).

Después de la discontinuación de un inhibidor del CYP3A, reanudar la dosis previa de IMBRUVICA®.

Agentes que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de ibrutinib

La administración de IMBRUVICA® con inductores potentes del CYP3A disminuye la concentración plasmática de ibrutinib hasta en un 90%.

Evitar el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A (por ejemplo, carbamazepina, rifampina, fenitoína y hierba de San Juan). Considerar agentes alternativos con menor inducción del CYP3A.

Fármacos que pueden incrementar sus concentraciones plasmáticas por acción de ibrutinib

Los estudios in vitro han indicado que ibrutinib es un inhibidor débil reversible del CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4/5 y no muestra inhibición del CYP450 dependiente del tiempo. El metabolito dihidrodiol de ibrutinib es un inhibidor débil

Acta No. 13 de 2020 SEM

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



del CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2D6. Ibrutinib y el metabolito dihidrodiol son a lo mucho inductores débiles de la isoenzima CYP450 in vitro. Por lo tanto, no es probable que IMBRUVICA® tenga alguna interacción fármaco-fármaco clínicamente relevante con fármacos que pueden ser metabolizados por las enzimas CYP450.

Los estudios in vitro indicaron que ibrutinib no es un sustrato de la P-gp, ni de otros transportadores importantes, excepto del OCT2. El metabolito dihidrodiol y otros metabolitos son sustratos de la P-gp. Ibrutinib es un inhibidor leve de la P-gp y de la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP). No se espera que ibrutinib tenga interacciones fármaco-fármaco sistémicas con sustratos de la P-gp. Sin embargo, no se puede excluir que ibrutinib podría inhibir la P-gp intestinal y la BCRP después de una dosis terapéutica. No se cuenta con datos clínicos disponibles. Para minimizar la interacción potencial en el tracto gastrointestinal, se debe tomar sustratos de la P-gp con estrecho rango terapéutico o sustratos de la BCRP, como la digoxina o el metotrexato, por lo menos 6 horas antes o después de tomar IMBRUVICA®. Ibrutinib también puede inhibir a la BCRP sistemáticamente e incrementar la exposición a fármacos que experimentan un flujo hepático mediado por la BCRP, como la rosuvastatina.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología

IMBRUVICA® debe administrarse por vía oral con un vaso de agua a aproximadamente la misma hora todos los días. Las tabletas deben tragarse enteras con agua, sin romperse ni masticarse. IMBRUVICA® no debe tomarse con jugo de toronja.

La administración de IMBRUVICA® debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento.

Linfoma de células del manto y linfoma de zona marginal

La dosis de IMBRUVICA® recomendada para la LCM o LZM es de 560 mg diarios una vez al día, hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento.

Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLC/LLCP) y Macroglobulinemia de Waldenström (MW)

La dosis de IMBRUVICA® recomendada para la LLC/LLCP o MW es de 420 mg diarios una vez al día, hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento como monoterapia, en combinación con rituximab para MW, o en combinación con bendamustina y rituximab (BR) o con obinutuzumab para LLC/LLCP. Si desea más información sobre rituximab, BR u obinutuzumab consulte la información de

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



prescripción local correspondiente a rituximab, bendamustina o obinutuzumab. Cuando se administra IMBRUVICA® en combinación con terapias anti-CD20, se recomienda administrar IMBRUVICA® antes de rituximab u obinutuzumab cuando se administra en el mismo día.

Enfermedad de injerto contra huésped crónica (EICHc)

La dosis recomendada de IMBRUVICA® para EICHc es de 420 mg una vez al día hasta la progresión de la EICHc, recurrencia de una neoplasia maligna subyacente, o hasta que ya no sea tolerada por el paciente. Cuando un paciente ya no requiere terapia para el tratamiento de EICHc, IMBRUVICA® se debe discontinuar considerando la evaluación médica del paciente de forma individual.

Guía de modificación de la dosis

Las modificaciones de la dosis son necesarias para la administración concomitante de inhibidores moderados y fuertes de enzimas CYP3A, puesto que estos pueden incrementar la exposición a ibrutinib.

El tratamiento con IMBRUVICA® debe interrumpirse en todo caso de aparición o empeoramiento de toxicidades no hematológicas de grado ≥ 3 , neutropenia de grado 3 o más con infección o fiebre, o toxicidad hematológica de grado 4.

Una vez que los síntomas de toxicidad se hayan resuelto a grado 1 o a los del periodo basal (es decir el paciente se ha recuperado), el tratamiento con IMBRUVICA® puede reiniciarse con la dosis inicial. En caso de que vuelva a producirse toxicidad, disminuya la dosis a 140 mg diarios. Puede considerarse una segunda disminución de la dosis de 140 mg, según sea necesario. Si las toxicidades persisten o recurren luego de disminuir las dosis dos veces, interrumpa el tratamiento con IMBRUVICA®.

A continuación, se describen las modificaciones de las dosis recomendadas:

Frecuencia de la toxicidad	Modificación de la dosis para LCM/LZM luego de la recuperación	Modificación de la dosis para LLC/LLCP/MW/EICHc luego de la recuperación
Primera	Vuelva a comenzar con 560 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 420 mg todos los días
Segunda	Vuelva a comenzar con 420 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 280 mg todos los días
Tercera	Vuelva a comenzar con 280 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 140 mg todos los días
Cuarta	Interrumpa el tratamiento con IMBRUVICA®	

Dosis omitidas

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si una dosis de IMBRUVICA® no se consume en el momento programado, puede tomarse lo antes posible el mismo día y retomarse el cronograma normal al día siguiente. El paciente no debe tomar dosis adicionales para compensar la dosis omitida.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (18 años de edad o menos)

No se han probado ni la eficacia ni la seguridad de IMBRUVICA® en niños.

Insuficiencia renal

Ibrutinib tiene eliminación renal mínima. No se han realizado estudios clínicos específicos en pacientes con insuficiencia renal. Pacientes con insuficiencia renal leve a moderada fueron tratados en los estudios clínicos con IMBRUVICA®. No se requieren ajustes en la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (depuración de creatinina mayor de 30 mL/min). Se debe mantener la hidratación y monitorear los niveles de creatinina sérica en forma periódica. No existe información referida a pacientes con insuficiencia renal severa o en diálisis.

Insuficiencia hepática

Ibrutinib se metaboliza en el hígado. En un estudio sobre la insuficiencia hepática, los datos mostraron un aumento en la exposición a ibrutinib. Para los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A), la dosis recomendada es de 280 mg diarios. Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B), la dosis recomendada es de 140 mg diarios. Monitoree a los pacientes para detectar signos de toxicidad por IMBRUVICA® y siga las instrucciones para la modificación de la dosis según se requiera. No se recomienda administrar IMBRUVICA® a pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh clase C).

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto Versión 11-may-2019
- Información para Prescribir Versión 11-may-2019

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

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.5.2. IBUPROFENO 200 MG + ACETAMINOFÉN 250 MG + CAFEÍNA 65 MG

Expediente : 20174625
Radicado : 20191251477
Fecha : 17/12/2019
Interesado : Tecnoquímicas S.A.

Composición:

Cada cápsula blanda contiene 200 mg de Ibuprofeno + 250 mg de Acetaminofén + 65 mg de Cafeína

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones:

Analgésico y antipirético

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas al Ácido Acetilsalicílico o AINEs. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. Enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad coronaria, cirugía de derivación arterial coronaria (bypass), no administrar a mujeres en embarazo, en especial durante el tercer trimestre, en trabajo de parto, lactancia y niños menores de 12 años

Precauciones y advertencias:

Consulte a su médico antes de administrar el medicamento si usted tiene: asma, una enfermedad del corazón, hipertensión, una enfermedad renal, si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE) el ibuprofeno puede causar reacciones alérgicas en pacientes con alergia al ácido acetilsalicílico y a otros analgésicos o AINE. El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. Suspenda la administración y consulte a su médico si nota una reacción alérgica que incluya: enrojecimiento de la piel, rash o ampollas si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces negras.

Adminístrese con precaución a pacientes con desordenes de la coagulación, falla renal o que estén recibiendo anticoagulantes cumarínicos. Los pacientes con hipertensión no controlada, falla cardíaca congestiva e isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular, deberán ser tratados con ibuprofeno luego de una cuidadosa evaluación. Se recomienda empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja.

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por periodos cortos de tiempo adminístrese con precaución en mayores de 60 años ya que sufren mayor incidencia de reacciones adversas a los AINE, concretamente hemorragias y perforaciones gastrointestinales, que pueden ser mortales, pacientes con insuficiencia hepática moderada, cirrosis hepática, insuficiencia renal leve o moderada.

A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte si el dolor empeora o persiste por más de 10 días, o si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días. Manténgase fuera del alcance de los niños. Evítese tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol (consumo habitual moderado: 3 o más bebidas al día) se debe evitar la administración concomitante de ibuprofeno y otros AINE, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxygenasa-2 (COX2), debido al incremento del riesgo de ulceración y sangrado gastrointestinal. En pacientes con antecedentes isquémicos que estén en tratamiento antiagregante plaquetario con ácido acetil salicílico de liberación rápida, es debe espaciar la toma de los dos medicamentos, con el fin de evitar la atenuación del efecto antiagregante del ácido acetilsalicílico.

Durante el tratamiento con AINE, se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones (que pueden ser mortales) en cualquier momento de este, con o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves previos. El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de AINE, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación y en los pacientes de edad avanzada. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis menor posible. Se recomienda prescribir a estos pacientes tratamiento concomitante con agentes protectores (p.e. misoprostol o inhibidores de la bomba de protones); dicho tratamiento combinado también debería considerarse en el caso de pacientes que precisen dosis baja de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal.

Se debe tener una precaución especial con aquellos pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal como los anticoagulantes orales del tipo dicumarínicos (por ejemplo warfarina), los medicamentos antiagregantes plaquetarios del tipo ácido acetilsalicílico, los corticoides orales y de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Los AINE deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa o de enfermedad de Crohn, pues podrían exacerbar dicha patología. Se ha observado en algunos casos retención de líquidos tras la administración de ibuprofeno por lo que debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca o hipertensión.

Como con otros AINE, la administración por largo tiempo de ibuprofeno tiene incidencia en la necrosis renal papilar y otros cambios patológicos renales. También se ha

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



observado toxicidad renal en pacientes en los cuales las prostaglandinas renales tienen un papel compensatorio en el mantenimiento de la perfusión renal. Los pacientes con el mayor riesgo a esta reacción son aquellos con función renal afectada, falla cardíaca, disfunción hepática, aquellos que toman diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y ancianos. Ante la suspensión del tratamiento con AINE, usualmente se presenta la recuperación del estado pretratamiento.

Ensayos clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de ibuprofeno, particularmente a altas dosis (2400 mg diariamente) y en tratamientos en prolongados lapsos de tiempo, puede estar asociado a un pequeño incremento del riesgo de eventos tromboticos arteriales (por ejemplo, infarto o falla del miocardio). No obstante, estudios epidemiológicos no sugieren que las bajas dosis de ibuprofeno (ejemplo < 1200 mg/día) están asociados con el incremento del riesgo del infarto en el miocardio. Se debe evaluar riesgo beneficio en caso de presentar hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas, así mismo en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos.

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa síndrome de Stevens-Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica con una frecuencia muy rara en asociación con la utilización de AINE, más frecuentes al inicio del tratamiento. Si se sospecha dichas reacciones se debe suspender de inmediato y consultar.

En caso de deshidratación, debe asegurarse una ingesta suficiente de líquido. Debe tenerse especial precaución en niños con una deshidratación grave, por ejemplo debida a diarrea. Existe riesgo de insuficiencia renal especialmente en niños y adolescentes deshidratados. Se debe utilizar con precaución cuando se administra a pacientes que padecen o tienen antecedentes de asma, rinitis crónica o enfermedades alérgicas. Los AINE pueden enmascarar los síntomas de las infecciones. Se ha observado meningitis aséptica con el tratamiento de ibuprofeno, más probable en pacientes con lupus eritematoso sistémico, enfermedad del colágeno, y en pacientes sin patología crónica, se debe tener precaución. En los pacientes sometidos a tratamientos de larga duración con ibuprofeno se deben controlar como medida de precaución la función renal, la función hepática, la función hematológica y los recuentos hemáticos. En pacientes sometidos a cirugía mayor se requiere estricto control medico durante el tratamiento a largo plazo con dosis elevadas de analgésicos, pueden producirse dolores de cabeza que no deben tratarse con dosis más elevadas del medicamento. Se desconoce el papel del ibuprofeno en el empeoramiento de la varicela por lo que no se recomienda su uso. En pacientes con porfiria intermitente aguda debe evaluarse el estricto riesgo beneficio. Se han observado en raras ocasiones alteraciones oftalmológicas. Es recomienda en caso de presentarse, interrumpir el tratamiento y asistir al médico.

Embarazo, lactancia y fertilidad:

Embarazo:

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Primer y segundo trimestre de la gestación: existe riesgo aumentado de aborto y malformaciones cardíacas, gastrosquisis, riesgo que aumenta con la dosis y duración del tratamiento. Se debe evaluar estricto riesgo beneficio, y la dosis debe reducirse lo máximo posible. Tercer trimestre de la gestación: todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a toxicidad cardio-pulmonar (con cierre prematuro del ductus arterioso e hipertensión pulmonar), disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligo-hidramnios, posible prolongación del tiempo de hemorragia, incluso a dosis muy bajas, inhibición de las contracciones uterinas, que puede producir retraso o prolongación del parto. El ibuprofeno está contraindicado en el tercer trimestre de embarazo.

Fertilidad:

Puede disminuir la fertilidad por efecto de la inhibición de la ciclooxygenasa y alteraciones en la ovulación. Efecto es reversible con la suspensión del tratamiento.

Lactancia:

No se recomienda el uso de ibuprofeno durante la lactancia debido al riesgo potencial de inhibir la síntesis de prostaglandinas en el neonato.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

Los pacientes que experimenten mareo, vértigo, alteraciones visuales u otros trastornos del sistema nervioso central mientras estén tomando ibuprofeno, deberán abstenerse de conducir o manejar maquinaria.

Reacciones adversas:

Acetaminofén: Sin una frecuencia definida para cada síntoma han sido reportados angioedema, mareo, rash, prurito, desorientación, urticaria, neutropenia, hepatotoxicidad, neumonitis, falla hepática, edema laríngeo y síndrome de Stevens-Johnson.

Ibuprofeno: Los más frecuentes son de origen gastrointestinal entre los que se destacan náuseas (3-9%), epigastralgia (3-9%) y pirosis (3-9%).

Cafeína: Con el uso de la cafeína se han reportado insomnio, irritabilidad y nerviosismo con su consumo.

Interacciones:

Ibuprofeno:

Puede reducir el efecto cardioprotector del ácido acetilsalicílico. Incrementa las concentraciones plasmáticas de litio, metotrexate y glucósidos cardíacos. El riesgo de nefrotoxicidad se puede incrementar con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), la ciclosporina, el tacrolimus o los diuréticos; puede reducir el efecto antihipertensivo de los IECA, los betabloqueadores y los diuréticos. Puede incrementar el

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



efecto de la fenitoína y las sulfonilureas. No debe administrarse con otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Acetaminofén:

A pesar de tener menores interacciones reportadas con la Warfarina al compararlo con otros AINEs y de presentar menores episodios hemorrágicos de la vía digestiva alta, el Acetaminofén pueden presentar alguna interacción con la warfarina y además se debe tener precaución en pacientes que consuman carbamazepina, isoniazida y fenitoína por ser inductores de las enzimas microsomales hepáticas. Se acepta que el riesgo de toxicidad aumenta en pacientes que toman otros fármacos potencialmente hepatotóxicos. El uso concomitante con metoclopramida aumenta su absorción y el probenecid disminuye su tasa de depuración con el aumento secundario de su vida media de eliminación. La administración junto con corticoides o alcohol aumentan el riesgo de efectos gastrointestinales secundarios. El uso concomitante con antidiabéticos orales o insulina puede aumentar el efecto hipoglucémico de estos ya que las prostaglandinas están implicadas de manera directa en los mecanismos de regulación del metabolismo de la glucosa y posiblemente también debido al desplazamiento de los antidiabéticos orales de las proteínas séricas.

Cafeína:

Es metabolizada por el sistema enzimático del citocromo P450, principalmente por la isoenzima CYP1A2, por lo tanto la Cafeína puede tener potencial interacción con otras sustancias que se metabolizan en este mismo lugar enzimático o con medicamentos que estimulen o inhiban esta enzima. La Cafeína y otras xantinas quizás aumenten los efectos inotrópicos cardíacos por la estimulación de agentes beta-adrenérgicos. Cuando la Cafeína y el disulfirán son administrados concomitantemente en individuos sanos o en pacientes en recuperación de una dependencia alcohólica, se ha encontrado disminuida la depuración de la Cafeína y su vida media aumentada; no se conoce el mecanismo pero el disulfirán altera el metabolismo hepático de la Cafeína; esto puede generar un aumento en los eventos adversos de la Cafeína por su mayor permanencia en el organismo.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Adultos y niños mayores de doce años: Tomar una Cápsula Blanda cada seis a ocho horas, sin exceder la dosis máxima en el día (24 horas) de tres Cápsulas.

Condición de venta: Venta libre

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica

Indicaciones

Analgésico

Contraindicaciones

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

Reacciones adversas:

Acetaminofén: Sin una frecuencia definida para cada síntoma han sido reportados angioedema, mareo, rash, prurito, desorientación, urticaria, neutropenia, hepatotoxicidad, neumonitis, falla hepática, edema laríngeo y síndrome de Stevens-Johnson.

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ibuprofeno: Los más frecuentes son de origen gastrointestinal entre los que se destacan náuseas (3-9%), epigastralgia (3-9%) y pirosis (3-9%).

Cafeína: Con el uso de la cafeína se han reportado insomnio, irritabilidad y nerviosismo con su consumo.

Interacciones:

Ibuprofeno:

Puede reducir el efecto cardioprotector del ácido acetilsalicílico. Incrementa las concentraciones plasmáticas de litio, metotrexate y glucósidos cardiacos. El riesgo de nefrotoxicidad se puede incrementar con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), la ciclosporina, el tacrolimus o los diuréticos; puede reducir el efecto antihipertensivo de los IECA, los betabloqueadores y los diuréticos. Puede incrementar el efecto de la fenitoína y las sulfonilureas. No debe administrarse con otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Acetaminofén:

A pesar de tener menores interacciones reportadas con la Warfarina al compararlo con otros AINEs y de presentar menores episodios hemorrágicos de la vía digestiva alta, el Acetaminofén pueden presentar alguna interacción con la warfarina y además se debe tener precaución en pacientes que consuman carbamazepina, isoniazida y fenitoína por ser inductores de las enzimas microsomales hepáticas. Se acepta que el riesgo de toxicidad aumenta en pacientes que toman otros fármacos potencialmente hepatotóxicos. El uso concomitante con metoclopramida aumenta su absorción y el probenecid disminuye su tasa de depuración con el aumento secundario de su vida media de eliminación. La administración junto con corticoides o alcohol aumentan el riesgo de efectos gastrointestinales secundarios. El uso concomitante con antidiabéticos orales o insulina puede aumentar el efecto hipoglucémico de estos ya que las prostaglandinas están implicadas de manera directa en los mecanismos de regulación del metabolismo de la glucosa y posiblemente también debido al desplazamiento de los antidiabéticos orales de las proteínas séricas.

Cafeína:

Es metabolizada por el sistema enzimático del citocromo P450, principalmente por la isoenzima CYP1A2, por lo tanto la Cafeína puede tener potencial interacción con otras sustancias que se metabolizan en este mismo lugar enzimático o con medicamentos que estimulen o inhiban esta enzima. La Cafeína y otras xantinas quizás aumenten los efectos inotrópicos cardiacos por la estimulación de agentes beta-adrenérgicos. Cuando la Cafeína y el disulfirán son administrados concomitantemente en individuos sanos o en pacientes en recuperación de una dependencia alcohólica, se ha encontrado disminuida la depuración de la Cafeína y su vida media aumentada; no se conoce el mecanismo pero el disulfirán altera el

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

metabolismo hepático de la Cafeína; esto puede generar un aumento en los eventos adversos de la Cafeína por su mayor permanencia en el organismo.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Adultos y niños mayores de doce años: Tomar una Cápsula Blanda cada seis a ocho horas, sin exceder la dosis máxima en el día (24 horas) de tres Cápsulas.

Condición de venta: Venta libre

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe allegar la información incluida en el ítem de precauciones o advertencias por separado para cada principio activo.

La Sala considera que el interesado debe allegar la IPP de acuerdo con la información aprobada.

3.1.9 Modificación de dosificación y posología

3.1.9.1. PEPSAMAR PLUS SUSPENSIÓN

Expediente : 19928474
Radicado : 20181252162 / 20191255257
Fecha : 19/12/2019
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición:

Cada 100 mL de suspensión contiene 8 g de Hidróxido de Aluminio (a partir de Barcroft AMS 106 NB Coblend cantidad equivalente A) + 8 g de Hidróxido de Magnesio (a partir de Barcroft AMS 106 NB Coblend cantidad equivalente A)

Forma farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones:

Antiácido gástrico, antiflatulento.

Contraindicaciones:

No debe utilizarse en pacientes que sean hipersensibles a cualquiera de los principios activos o excipientes. Insuficiencia renal severa o hipofosfatemia precauciones y advertencias: no ingerir 2 horas antes o después de otros medicamentos pues puede alterar la eficacia de éstos. El hidróxido de aluminio puede causar estreñimiento y la

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sobredosis de sales de magnesio puede causar hipomotilidad del intestino; las dosis grandes de este producto pueden desencadenar o agravar la obstrucción intestinal y el íleo en pacientes con mayor riesgo, como los que tienen insuficiencia renal o los ancianos. El hidróxido de aluminio no se absorbe bien en el tracto gastrointestinal y, por lo tanto, los efectos sistémicos son raros en pacientes con función renal normal. Sin embargo, las dosis excesivas o el uso a largo plazo, o incluso las dosis normales en pacientes con dietas bajas en fósforo, pueden provocar el agotamiento del fosfato acompañado por un aumento de la resorción ósea y la hipercalcemia con riesgo de osteomalacia. El uso prolongado puede provocar o agravar: osteomalacia y encefalopatía. En pacientes con insuficiencia renal, los niveles plasmáticos de aluminio y magnesio aumentan. En estos pacientes, una exposición prolongada a altas dosis de sales de aluminio y magnesio puede provocar demencia y anemia microcítica. Debe ser administrado con precaución en pacientes con enfermedad de alzheimer, abdomen agudo, hemorragia gastrointestinal o rectal de origen desconocido, enfermedad inflamatoria crónica, constipación severa, diarrea, obstrucción gástrica o intestinal, hemorroides, cuadros con retención hídrica. Población pediátrica el uso de hidróxido de magnesio puede producir una hipermagnesemia, especialmente si presentan insuficiencia renal o deshidratación. No debe administrarse a niños menores de 12 años. Embarazo y lactancia. No se recomienda el uso durante el embarazo. Lactancia: no se esperan efectos en el recién nacido / lactante amamantado, ya que la exposición sistémica de hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio y simeticona es insignificante en la mujer que está amamantando.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019011932 con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión IP_Pepsamar Plus_Osus_CCSI_v1_CO
- Información para Prescribir Versión IP_Pepsamar Plus_Osus_CCSI_v1_CO

Nueva dosificación

Posología y forma de administración

Adultos y mayores de 12 años: 1 a 2 cucharaditas (5 a 10 mL) entre comidas y a la hora de acostarse.

La dosis diaria no debe superar los 60 ml de suspensión.

No usar la dosis máxima por más de 2 semanas. No administrar en niños menores de 12

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



años sin recomendación médica.

Vía de administración: Vía oral

Nuevas contraindicaciones

Contraindicaciones

No debe utilizarse en pacientes que sean hipersensibles a cualquiera de los principios activos o excipientes.

Administrar con precaución en pacientes con insuficiencia renal severa o hipofosfatemia. No debe administrarse concomitantemente con tetraciclinas.

Advertencia: los antiácidos pueden interactuar con ciertos medicamentos de prescripción médica, alterando el pH gástrico o urinario o por unión a otros medicamentos que afectan su absorción, consulte con su médico. La mayoría de las interacciones se pueden prevenir tomando el antiácido dos horas antes o después de ingerir los otros medicamentos.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones

- No ingerir 2 horas antes o después de otros medicamentos pues puede alterar la eficacia de éstos.
- El hidróxido de aluminio puede causar estreñimiento y la sobredosis de sales de magnesio pueden causar hipomotilidad del intestino; grandes dosis de este producto puede provocar o agravar la obstrucción intestinal e íleo en pacientes de alto riesgo, como aquellos con insuficiencia renal o ancianos.
El hidróxido de aluminio no se absorbe bien en el tracto gastrointestinal, y los efectos sistémicos son por lo tanto, poco frecuentes en los pacientes con función renal normal. Sin embargo, las dosis excesivas o el uso a largo plazo, o incluso las dosis normales en pacientes con dietas bajas en fósforo, puede dar lugar a la depleción de fosfato (debido a la unión de aluminio-fosfato) acompañado por aumento de resorción ósea e hipercalcemia con el riesgo de osteomalacia. El uso prolongado puede provocar o agravar: Osteomalacia y Encefalopatía.
- En pacientes con insuficiencia renal, los niveles plasmáticos de aluminio y magnesio aumentan. En estos pacientes, una exposición a largo plazo a dosis altas de sales de aluminio y magnesio puede provocar demencia y anemia microcítica.
- Debe ser administrado con precaución en pacientes con enfermedad de Alzheimer, abdomen agudo, hemorragia gastrointestinal o rectal de origen desconocido, enfermedad inflamatoria crónica, constipación severa, diarrea, obstrucción gástrica o intestinal, hemorroides, cuadros con retención hídrica.

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Población pediátrica
El uso de hidróxido de magnesio puede producir una hipermagnesemia, especialmente si presentan insuficiencia renal o deshidratación. No debe administrarse a niños menores de 12 años.
- El Hidróxido de aluminio puede ser inseguro en pacientes con porfiria sometidos a hemodiálisis.
- Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia renal.
- No debe administrarse concomitantemente con tetraciclinas.
- Deberá evitarse el uso prolongado de antiácidos en pacientes que tienen insuficiencia renal.
- Este medicamento contiene metilparabeno y propilparabeno. Puede producir reacciones alérgicas. (posiblemente tardías).
- Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Embarazo y lactancia

No se recomienda el uso durante el embarazo.

Lactancia: No se esperan efectos en el recién nacido / lactante amamantado, ya que la exposición sistémica de hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio y simeticona es insignificante en la mujer que está amamantando.

Nuevas reacciones adversas

Reacciones adversas

El uso del medicamento puede causar: angioedema, hipersensibilidad, sensación de ardor en la boca y garganta, distorsión o disminución del sentido del paladar (ex. sabor terroso), constipación, diarrea, náusea, vómito, erupciones cutáneas y urticaria.

Se pueden presentar las siguientes reacciones adversas, de acuerdo con la clasificación: Muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco común ($\geq 1/1,000$ a $<1/100$), raro ($\geq 1/10,000$ a $<1/1,000$), muy raro ($<1/10,000$), no conocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Los efectos secundarios son poco frecuentes en las dosis recomendadas.

- Trastornos del sistema inmunológico
Frecuencia no conocida: reacciones de hipersensibilidad, como prurito, urticaria, angioedema y reacciones anafilácticas.
- Trastornos gastrointestinales
Los efectos secundarios gastrointestinales son poco frecuentes.
Poco frecuentes: diarrea o estreñimiento.

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Frecuencia desconocida: dolor abdominal.

- Trastornos metabólicos y nutricionales
Muy raros: hipermagnesemia, incluidas las observaciones después de la administración prolongada de hidróxido de magnesio a pacientes con insuficiencia renal.
Hipofosfatemia, durante el uso prolongado o en dosis altas o dosis incluso normales del producto en pacientes con dietas bajas en fósforo, lo que puede resultar en un incremento de resorción ósea, hipercalcemia, osteomalacia.
Puede haber diarrea o estreñimiento ocasional si el uso es excesivo. Con simeticona pueden presentarse eructos, flatulencias.
- Intoxicaciones, lesiones y complicaciones de procedimientos
Frecuencia no conocida: hiperaluminemia (relacionado con Aluminio).

Nuevas interacciones

Interacciones medicamentosas

Relacionado al Hidróxido de Aluminio

- El uso concomitante con quinidinas puede elevar los niveles séricos de quinidina y conducir a sobredosis de quinidina.
Los antiácidos que contienen aluminio pueden impedir la absorción adecuada de medicamentos como vitaminas, rifampicina, hidroxycloquina, antagonistas H₂, atenolol, cefdinir, cefpodoxime, 1,2 cloroquina, ciclinas, diflunisal, digoxina, bisfosfonatos, etambutol, fluoroquinolonas (ciprofloxacina), fluoruro de sodio, glucocorticoides, indometacina, isoniazida, ketoconazol, levotiroxina, lincosamidas, metoprolol, neurolépticos fenotiazínicos (clorpromazina), penicilamina, propranolol, rosuvastatina, sales de hierro, pudiendo ser necesarios ajustes posológicos. El escalonamiento de los tiempos de administración del medicamento de interacción y el antiácido durante por lo menos 2 horas (4 horas para las fluoroquinolonas) a menudo ayudará a evitar las interacciones medicamentosas indeseables.
- Se recomienda tener precaución cuando se utiliza concomitantemente con sulfonato de poliestireno (Kayexalato) debido a los riesgos potenciales de reducción de la eficacia de la unión de la resina al potasio, alcalosis metabólica en pacientes con insuficiencia renal (reportado con hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio), y de obstrucción intestinal (reportado con hidróxido de aluminio).
- Pepsamar plus no se debe administrar concomitantemente con antibióticos que contengan tetraciclinas o sales de tetraciclina.
- El hidróxido de aluminio y los citratos pueden dar lugar a un aumento de los niveles de aluminio, sobre todo en pacientes que tienen deterioro de la función renal.
- El efecto de la simeticona puede verse disminuido por: suplementos de hierro. Distanciar las tomas 2 h.

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Relacionado a hidróxido de magnesio

- Debido a la administración de hidróxido de magnesio se produce alcalinización de la orina. El uso concomitante con salicilatos puede incrementar la excreción de salicilatos

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Auto No. 2019011932, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto Versión IP_Pepsamar Plus_Osus_CCSI_v1_CO**
- **Información para Prescribir Versión IP_Pepsamar Plus_Osus_CCSI_v1_CO**

Nueva dosificación

Posología y forma de administración

Adultos y mayores de 12 años: 1 a 2 cucharaditas (5 a 10 mL) entre comidas y a la hora de acostarse.

La dosis diaria no debe superar los 60 ml de suspensión.

No usar la dosis máxima por más de 2 semanas. No administrar en niños menores de 12 años sin recomendación médica.

Vía de administración: Vía oral

Nuevas contraindicaciones

Contraindicaciones

No debe utilizarse en pacientes que sean hipersensibles a cualquiera de los principios activos o excipientes.

Administrar con precaución en pacientes con insuficiencia renal severa o hipofosfatemia. No debe administrarse concomitantemente con tetraciclinas.

Advertencia: los antiácidos pueden interactuar con ciertos medicamentos de

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



prescripción médica, alterando el pH gástrico o urinario o por unión a otros medicamentos que afectan su absorción, consulte con su médico. La mayoría de las interacciones se pueden prevenir tomando el antiácido dos horas antes o después de ingerir los otros medicamentos.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones

- No ingerir 2 horas antes o después de otros medicamentos pues puede alterar la eficacia de éstos.
- El hidróxido de aluminio puede causar estreñimiento y la sobredosis de sales de magnesio pueden causar hipomotilidad del intestino; grandes dosis de este producto puede provocar o agravar la obstrucción intestinal e íleo en pacientes de alto riesgo, como aquellos con insuficiencia renal o ancianos. El hidróxido de aluminio no se absorbe bien en el tracto gastrointestinal, y los efectos sistémicos son por lo tanto, poco frecuentes en los pacientes con función renal normal. Sin embargo, las dosis excesivas o el uso a largo plazo, o incluso las dosis normales en pacientes con dietas bajas en fósforo, puede dar lugar a la depleción de fosfato (debido a la unión de aluminio-fosfato) acompañado por aumento de resorción ósea e hipercalcemia con el riesgo de osteomalacia. El uso prolongado puede provocar o agravar: Osteomalacia y Encefalopatía.
- En pacientes con insuficiencia renal, los niveles plasmáticos de aluminio y magnesio aumentan. En estos pacientes, una exposición a largo plazo a dosis altas de sales de aluminio y magnesio puede provocar demencia y anemia microcítica.
- Debe ser administrado con precaución en pacientes con enfermedad de Alzheimer, abdomen agudo, hemorragia gastrointestinal o rectal de origen desconocido, enfermedad inflamatoria crónica, constipación severa, diarrea, obstrucción gástrica o intestinal, hemorroides, cuadros con retención hídrica.
- Población pediátrica
El uso de hidróxido de magnesio puede producir una hipermagnesemia, especialmente si presentan insuficiencia renal o deshidratación. No debe administrarse a niños menores de 12 años.
- El Hidróxido de aluminio puede ser inseguro en pacientes con porfiria sometidos a hemodiálisis.
- Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia renal.
- No debe administrarse concomitantemente con tetraciclinas.
- Deberá evitarse el uso prolongado de antiácidos en pacientes que tienen insuficiencia renal.
- Este medicamento contiene metilparabeno y propilparabeno. Puede producir reacciones alérgicas. (posiblemente tardías).
- Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Embarazo y lactancia

No se recomienda el uso durante el embarazo.

Lactancia: No se esperan efectos en el recién nacido / lactante amamantado, ya que la exposición sistémica de hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio y simeticona es insignificante en la mujer que está amamantando.

Nuevas reacciones adversas

Reacciones adversas

El uso del medicamento puede causar: angioedema, hipersensibilidad, sensación de ardor en la boca y garganta, distorsión o disminución del sentido del paladar (ex. sabor terroso), constipación, diarrea, náusea, vómito, erupciones cutáneas y urticaria.

Se pueden presentar las siguientes reacciones adversas, de acuerdo con la clasificación: Muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco común ($\geq 1/1,000$ a $<1/100$), raro ($\geq 1/10,000$ a $<1/1,000$), muy raro ($<1/10,000$), no conocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Los efectos secundarios son poco frecuentes en las dosis recomendadas.

- **Trastornos del sistema inmunológico**
Frecuencia no conocida: reacciones de hipersensibilidad, como prurito, urticaria, angioedema y reacciones anafilácticas.
- **Trastornos gastrointestinales**
Los efectos secundarios gastrointestinales son poco frecuentes.
Poco frecuentes: diarrea o estreñimiento.
Frecuencia desconocida: dolor abdominal.
- **Trastornos metabólicos y nutricionales**
Muy raros: hipermagnesemia, incluidas las observaciones después de la administración prolongada de hidróxido de magnesio a pacientes con insuficiencia renal.
Hipofosfatemia, durante el uso prolongado o en dosis altas o dosis incluso normales del producto en pacientes con dietas bajas en fósforo, lo que puede resultar en un incremento de resorción ósea, hipercalcia, osteomalacia.
Puede haber diarrea o estreñimiento ocasional si el uso es excesivo. Con simeticona pueden presentarse eructos, flatulencias.

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Intoxicaciones, lesiones y complicaciones de procedimientos
Frecuencia no conocida: hiperaluminemia (relacionado con Aluminio).

Nuevas interacciones

Interacciones medicamentosas

Relacionado al Hidróxido de Aluminio

- El uso concomitante con quinidinas puede elevar los niveles séricos de quinidina y conducir a sobredosis de quinidina.
Los antiácidos que contienen aluminio pueden impedir la absorción adecuada de medicamentos como vitaminas, rifampicina, hidroxyclorequina, antagonistas H2, atenolol, cefdinir, cefpodoxime, 1,2 cloroquina, ciclinas, diflunisal, digoxina, bisfosfonatos, etambutol, fluoroquinolonas (ciprofloxacina), fluoruro de sodio, glucocorticoides, indometacina, isoniazida, ketoconazol, levotiroxina, lincosamidas, metoprolol, neurolépticos fenotiazínicos (clorpromazina), penicilamina, propranolol, rosuvastatina, sales de hierro, pudiendo ser necesarios ajustes posológicos. El escalonamiento de los tiempos de administración del medicamento de interacción y el antiácido durante por lo menos 2 horas (4 horas para las fluoroquinolonas) a menudo ayudará a evitar las interacciones medicamentosas indeseables.
- Se recomienda tener precaución cuando se utiliza concomitantemente con sulfonato de poliestireno (Kayexalato) debido a los riesgos potenciales de reducción de la eficacia de la unión de la resina al potasio, alcalosis metabólica en pacientes con insuficiencia renal (reportado con hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio), y de obstrucción intestinal (reportado con hidróxido de aluminio).
- Pepsamar plus no se debe administrar concomitantemente con antibióticos que contengan tetraciclinas o sales de tetraciclina.
- El hidróxido de aluminio y los citratos pueden dar lugar a un aumento de los niveles de aluminio, sobre todo en pacientes que tienen deterioro de la función renal.
- El efecto de la simeticona puede verse disminuido por: suplementos de hierro. Distanciar las tomas 2 h.

Relacionado a hidróxido de magnesio

- Debido a la administración de hidróxido de magnesio se produce alcalinización de la orina. El uso concomitante con salicilatos puede incrementar la excreción de salicilatos

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión IP_Pepsamar Plus_Osus_CCSI_v1_CO e IPP versión IP_Pepsamar Plus_Osus_CCSI_v1_CO.

3.1.9.2. STUGERON TABLETAS 75 MG

Expediente : 21463
Radicado : 20191250153
Fecha : 16/12/2019
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Cada tableta contiene 75 mg de Cinarizina

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Tratamiento sintomático de la vasoconstricción periférica.

Contraindicaciones:

Primer trimestre del embarazo, adminístrese con precaución a pacientes con hipotensión, puede producir somnolencia. En la promoción al cuerpo médico deberá advertirse que su eficacia depende de la capacidad funcional del paciente.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión CCDS 31 MAYO 2019
- Información para Prescribir Versión CCDS 31 MAYO 2019

Nueva dosificación

Dosis y administración

Dosis

Trastornos circulatorios cerebrales- Adultos

Tableta de 75 mg: 1 tableta al día.

Desórdenes de balance – Adultos

Tableta de 75 mg: 1 tableta al día.

Administración

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



STUGERON® se debe tomar de preferencia después de las comidas.

Nuevas reacciones adversas

Reacciones adversas

En esta sección se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que fueron considerados estar razonablemente asociados con el uso de cinarizina en base a una evaluación exhaustiva de la información disponible de evento adverso. Una relación causal con cinarizina no puede ser establecida de forma confiable en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos son realizados bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de la reacción adversa observada en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser directamente comparadas a las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Datos de estudios clínicos

Datos de estudios doble ciego, controlados con placebo- reacciones adversas reportadas con una incidencia $\geq 1\%$

La seguridad de STUGERON® (entre 30 y 225 mg/día) se evaluó en 601 sujetos (de los cuales 303 fueron tratados con STUGERON®, 298 con placebo) que participaron en 6 estudios clínicos doble ciego, controlados con placebo: 2 en el tratamiento de los trastornos de la circulación periférica, 1 en el tratamiento de trastornos de la circulación cerebral, 1 en el tratamiento del vértigo y 1 en la prevención de cinetosis y 1 en el tratamiento del vértigo y de los trastornos circulatorios cerebrales.

Las reacciones adversas reportadas por $\geq 1\%$ de los sujetos tratados con STUGERON® en los estudios clínicos doble ciego se describen en la Tabla 1.

Tabla 1. Reacciones adversas reportadas por $\geq 1\%$ de los sujetos tratados con STUGERON® en 7 estudios clínicos doble ciego, controlados con placebo, con STUGERON®

Clasificación por órganos y sistemas Término preferido	STUGERON® (n=303) %	Placebo (n=298) %
Trastornos del sistema nervioso		
Somnolencia	9.9	5.4
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	3.0	1.7

Datos de estudios abiertos con comparador - Reacciones adversas reportadas con una incidencia $\geq 1\%$

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se seleccionaron 6 estudios con comparador y 13 estudios abiertos para determinar la incidencia de las reacciones adversas. En estos 19 estudios, 937 sujetos fueron tratados con dosis en un rango de 25 a 450 mg/día de STUGERON®, en el tratamiento de trastornos de la circulación periférica, trastornos de la circulación cerebral y vértigos.

Las reacciones adversas reportadas por $\geq 1\%$ de los sujetos tratados con STUGERON® en los estudios clínicos abiertos y con comparador se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Reacciones adversas reportadas por $\geq 1\%$ de los sujetos tratados con STUGERON® en 6 estudios clínicos con comparador y 13 estudios clínicos abiertos con STUGERON®.

Clasificación por órganos y sistemas Término preferido	STUGERON® (n=937) %
Investigaciones	
Aumento de peso	2.1

Datos de estudios abiertos, con comparador y con placebo- Reacciones adversas reportadas con una incidencia $< 1\%$

En la Tabla 3 se describen reacciones adversas adicionales que ocurrieron en $< 1\%$ de los sujetos tratados con STUGERON® en los 2 conjuntos de datos de los estudios clínicos descritos anteriormente (25 estudios con un total de 1240 sujetos tratados con dosis que oscilaron de 25 a 450 mg/día).

Tabla 3. Reacciones adversas reportadas por $< 1\%$ de los sujetos tratados con STUGERON® en estudios clínicos abiertos, con comparador controlado y placebo controlado

Clasificación por órganos y sistemas Término preferido	STUGERON® (n = 1240) %
Trastornos del sistema nervioso	
Hipersomnia	0.16
Trastornos gastrointestinales	
Vómitos	0.24
Dolor abdominal superior	0.08
Dispepsia	0.08
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Hiperhidrosis	0.32
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración	

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fatiga

0.40

Datos posteriores a la comercialización

Los primeros eventos adversos identificados como reacciones adversas durante la experiencia posterior a la comercialización con cinarizina están descritas en la Tabla 4. La revisión posterior a la comercialización está basada en la revisión de todos los casos en los que se utilizó cinarizina. Las frecuencias en esta tabla están basadas en la siguiente convención:

Muy frecuente	$\geq 1/10$ ($\geq 10\%$)
Frecuente	$\geq 1/100$ y $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$)
Poco frecuente	$\geq 1/1000$ y $< 1/100$ ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$)
Raro	$\geq 1/10000$ y $< 1/1000$ ($\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$)
Muy raro	$< 1/10000$, incluyendo reportes aislados ($< 0.01\%$)
Desconocido	No se puede estimar de los datos disponibles

Tabla 4: Reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización con cinarizina (STUGERON®) clasificadas según categoría por frecuencia

Clasificación por órganos y sistemas Término preferido	Frecuencia estimada de las tasas de los reportes espontáneos
Trastornos del sistema nervioso	
Disquinesia	Muy raro
Síndrome extrapiramidal	Muy raro
Parkinsonismo	Muy raro
Temblor	Muy raro
Trastornos hepatobiliares	
Ictericia colestática	Muy raro
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Queratosis liquenoide	Muy raro
Liquen plano	Muy raro
Lupus eritematoso cutáneo subagudo	Muy raro
Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conectivo	
Rigidez muscular	Muy raro

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

- **Modificación de dosificación**

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nueva dosificación

Dosis y administración

Dosis

Trastornos vertiginosos – Adultos

Tableta de 75 mg: 1 tableta al día.

Administración

STUGERON® se debe tomar de preferencia después de las comidas.

Adicionalmente, la sala considera que el interesado debe:

- Mantener en el ítem de reacciones adversas: letargo
- La indicación debe quedar de la siguiente manera: Anticinetósico

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto versión CCDS 31 MAYO 2019 y la IPP versión CCDS 31 MAYO 2019 en cuanto a dosificación, reacciones adversas e indicaciones y presentarlos en la solicitud del registro sanitario.

La Sala recomienda llamar a revisión de oficio a los productos que contengan el principio activo Cinarizina para que ajusten la indicación al presente concepto.

3.1.9.3. DIPROSALIC® UNGÜENTO

Expediente : 20070719

Radicado : 20191253369

Fecha : 18/12/2019

Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S

Composición:

Cada 100 g de ungüento contiene 0.05 g de Betametasona Base + 3 g de Ácido Salicílico

Forma farmacéutica: Ungüento tópico

Indicaciones:

Queratolítico. Útil en el manejo de enfermedades hiperqueratósicas y eritematoescamosas.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes, lesiones tuberculosas, fungosas o virales de la piel.

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Información para Prescribir Versión 082017

Nueva dosificación

Una capa delgada de Diprosalic® Ungüento debe ser aplicada para cubrir completamente el área afectada, dos veces al día en la mañana y en la noche.

Para algunos pacientes, la terapia de mantenimiento adecuada puede ser lograda con menos frecuencia de administración.

Nuevas precauciones o advertencias

Precauciones y advertencias

Si se desarrolla irritación o alergia con el uso de Diprosalic® Ungüento, el tratamiento debe discontinuarse.

En presencia de una infección, el tratamiento apropiado está indicado.

Cualquiera de las reacciones secundarias que se han comunicado después del uso sistémico de corticosteroides, incluyendo supresión adrenal, puede ocurrir también con el uso de corticosteroides tópicos, especialmente en infantes y niños.

La absorción sistémica de los corticosteroides tópicos o del ácido salicílico puede ser incrementada con el uso en zonas extensas del cuerpo o si se utiliza la técnica oclusiva. Precauciones adecuadas deberán adoptarse bajo estas condiciones o cuando se anticipa un uso prolongado, particularmente en infantes y niños.

El uso del producto debe discontinuarse si se desarrolla resequedad excesiva e irritación aumentada de la piel.

El ungüento Diprosalic® no es para uso oftálmico. Evitar el contacto con los ojos y membranas mucosas.

La alteración visual puede ser reportada con el uso sistémico y tópico (incluyendo, intranasal, inhalado e intraocular) de corticosteroides. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe considerar al paciente para ser remitido a un oftalmólogo para evaluar posibles causas de trastornos visuales que pueden incluir cataratas, glaucoma o enfermedades raras como la coriorretinopatía serosa central

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(CSCR, por sus siglas en inglés) que han sido reportados después del uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

Uso pediátrico:

Los pacientes pediátricos pueden presentar mayor susceptibilidad a la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (H.H.A.) inducida por corticosteroides tópicos, y a los efectos de corticosteroides exógenos que los adultos por una mayor absorción debido a una gran proporción del área de superficie de la piel y el peso corporal.

En niños que recibieron corticosteroides tópicos se han comunicado episodios de supresión del eje H.H.A., síndrome de Cushing, retardo del crecimiento lineal, retraso en el aumento de peso e hipertensión intracraneal. Las manifestaciones de supresión adrenal en los niños incluyen bajos niveles de cortisol plasmático y ausencia de respuesta al estímulo con ACTH. Las manifestaciones de hipertensión intracraneal incluyen fontanela sobresaliente, cefalea y papiledema bilateral.

Uso durante el embarazo y la lactancia

Como no se ha establecido la seguridad del uso de los corticosteroides tópicos en mujeres embarazadas, los fármacos de esta clase deben usarse durante el embarazo solamente si el beneficio potencial justificara el riesgo potencial para el feto.

Los fármacos de esta clase no deben usarse extensamente en grandes cantidades ni por periodos prolongados de tiempo en las pacientes embarazadas.

Como no se sabe si la administración tópica de corticosteroides puede dar lugar a una absorción sistémica suficiente para producir cantidades detectables en la leche materna, se debe tomar la decisión de suspender la lactancia o el uso del fármaco, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Nuevas reacciones adversas

Reacciones adversas que han sido reportadas con el uso de corticoides tópicos incluyen: ardor, prurito, irritación, sequedad, foliculitis, hipertriosis, erupciones acneiformes, hipopigmentación, dermatitis perioral, dermatitis alérgica por contacto.

Reacciones adversas sistémicas, como visión borrosa, también se han notificado con el uso de corticosteroides tópicos.

Los siguientes pueden ocurrir con mayor frecuencia con el uso de apósitos oclusivos: maceración de piel, infección secundaria, atrofia de la piel, estrías y miliaria.

Trastornos del sistema inmunológico: Muy raras: hipersensibilidad local (si se produce, se debe interrumpir el tratamiento).

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos endocrinos: Muy raras: supresión del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA), síndrome de Cushing (ej., cara redondeada, obesidad en el tronco, acumulación de grasa en la zona cervical, síntomas psiquiátricos, etc.), en niños retraso en la ganancia de peso y en el crecimiento. Disminución de los niveles de cortisol internos.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Muy raras: hiperglucemia, glucosuria, trastornos oculares, aumento del colesterol total, lipoproteínas de baja densidad y triglicéridos. Frecuencia no conocida: cataratas, glaucoma.

Trastornos vasculares: Muy raras: hipertensión.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Frecuentes: picor, quemazón local de la piel/dolor de piel. Muy raras: dermatitis de contacto alérgica/dermatitis; eritema, erupción, urticaria, psoriasis pustular, piel delgada/atrofia en la piel, piel arrugada, sequedad de piel, estrías, telangiectasias, alopecia, hipertrichosis, micosis, equimosis, acné, foliculitis. Reacciones de hipersensibilidad y decoloración de la piel, irritación y principalmente, quemazón y prurito, dermatitis alérgica de contacto.

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Información para Prescribir Versión 082017**

Nueva dosificación

Una capa delgada de Diprosalic® Ungüento debe ser aplicada para cubrir completamente el área afectada, dos veces al día en la mañana y en la noche.

Para algunos pacientes, la terapia de mantenimiento adecuada puede ser lograda con menos frecuencia de administración.

Nuevas precauciones o advertencias

Precauciones y advertencias

Si se desarrolla irritación o alergia con el uso de Diprosalic® Ungüento, el tratamiento debe discontinuarse.

En presencia de una infección, el tratamiento apropiado está indicado.

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cualquiera de las reacciones secundarias que se han comunicado después del uso sistémico de corticosteroides, incluyendo supresión adrenal, puede ocurrir también con el uso de corticosteroides tópicos, especialmente en infantes y niños.

La absorción sistémica de los corticosteroides tópicos o del ácido salicílico puede ser incrementada con el uso en zonas extensas del cuerpo o si se utiliza la técnica oclusiva. Precauciones adecuadas deberán adoptarse bajo estas condiciones o cuando se anticipa un uso prolongado, particularmente en infantes y niños.

El uso del producto debe discontinuarse si se desarrolla resequedad excesiva e irritación aumentada de la piel.

El ungüento Diprosalic® no es para uso oftálmico. Evitar el contacto con los ojos y membranas mucosas.

La alteración visual puede ser reportada con el uso sistémico y tópico (incluyendo, intranasal, inhalado e intraocular) de corticosteroides. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe considerar al paciente para ser remitido a un oftalmólogo para evaluar posibles causas de trastornos visuales que pueden incluir cataratas, glaucoma o enfermedades raras como la coriorretinopatía serosa central (CSCR, por sus siglas en inglés) que han sido reportados después del uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

Uso pediátrico:

Los pacientes pediátricos pueden presentar mayor susceptibilidad a la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (H.H.A.) inducida por corticosteroides tópicos, y a los efectos de corticosteroides exógenos que los adultos por una mayor absorción debido a una gran proporción del área de superficie de la piel y el peso corporal.

En niños que recibieron corticosteroides tópicos se han comunicado episodios de supresión del eje H.H.A., síndrome de Cushing, retardo del crecimiento lineal, retraso en el aumento de peso e hipertensión intracraneal. Las manifestaciones de supresión adrenal en los niños incluyen bajos niveles de cortisol plasmático y ausencia de respuesta al estímulo con ACTH. Las manifestaciones de hipertensión intracraneal incluyen fontanela sobresaliente, cefalea y papiledema bilateral.

Uso durante el embarazo y la lactancia

Como no se ha establecido la seguridad del uso de los corticosteroides tópicos en mujeres embarazadas, los fármacos de esta clase deben usarse durante el embarazo solamente si el beneficio potencial justificara el riesgo potencial para el feto.

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los fármacos de esta clase no deben usarse extensamente en grandes cantidades ni por periodos prolongados de tiempo en las pacientes embarazadas.

Como no se sabe si la administración tópica de corticosteroides puede dar lugar a una absorción sistémica suficiente para producir cantidades detectables en la leche materna, se debe tomar la decisión de suspender la lactancia o el uso del fármaco, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Nuevas reacciones adversas

Reacciones adversas que han sido reportadas con el uso de corticoides tópicos incluyen: ardor, prurito, irritación, sequedad, foliculitis, hipertrichosis, erupciones acneiformes, hipopigmentación, der-ma-titis perioral, dermatitis alérgica por contacto.

Reacciones adversas sistémicas, como visión borrosa, también se han notificado con el uso de corticosteroides tópicos.

Los siguientes pueden ocurrir con mayor frecuencia con el uso de apósitos oclusivos: maceración de piel, infección secundaria, atrofia de la piel, estrías y miliaria.

Trastornos del sistema inmunológico: Muy raras: hipersensibilidad local (si se produce, se debe interrumpir el tratamiento).

Trastornos endocrinos: Muy raras: supresión del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA), síndrome de Cushing (ej., cara redondeada, obesidad en el tronco, acumulación de grasa en la zona cervical, síntomas psiquiátricos, etc.), en niños retraso en la ganancia de peso y en el crecimiento. Disminución de los niveles de cortisol internos.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Muy raras: hiperglucemia, glucosuria, trastornos oculares, aumento del colesterol total, lipoproteínas de baja densidad y triglicéridos. Frecuencia no conocida: cataratas, glaucoma.

Trastornos vasculares: Muy raras: hipertensión.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Frecuentes: picor, quemazón local de la piel/dolor de piel. Muy raras: dermatitis de contacto alérgica/dermatitis; eritema, erupción, urticaria, psoriasis pustular, piel delgada/atrofia en la piel, piel arrugada, sequedad de piel, estrías, telangiectasias, alopecia, hipertrichosis, micosis, equimosis, acné, foliculitis. Reacciones de hipersensibilidad y decoloración de la piel, irritación y principalmente, quemazón y prurito, dermatitis alérgica de contacto.

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la IPP versión 082017.

3.1.9.4. TYKERB 250 mg TABLETAS

Expediente : 19981554
Radicado : 20191255227
Fecha : 19/12/2019
Interesado : Novartis de Colombia S.A

Composición: Cada tableta contiene 250 mg de Lapatinib

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Cáncer de mama metastásico con hiperexpresión de her2

Tykerb en combinación con capecitabina está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico cuyos tumores hiperexpresan her2/neu (erbb2) y que han sufrido progresión tras una terapia previa con trastuzumab contra el cáncer metastásico.

Tykerb en combinación con trastuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico sin receptores hormonales cuyos tumores hiperexpresan her2/neu (erbb2) y que han sufrido progresión tras al menos una terapia previa con trastuzumab combinado con quimioterapia contra el cáncer metastásico

Tykerb en combinación con un inhibidor de la aromatasa está indicado para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico y presencia de receptores hormonales, cuyos tumores hiperexpresan her2/neu (erbb2), y en las que esté indicado un tratamiento endocrino.

Se carece de datos sobre la eficacia relativa de esta combinación con respecto al trastuzumab combinado con un inhibidor de la aromatasa o con quimioterapia en esta población de pacientes.

Contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Tykerb está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a alguno de sus componentes.

Advertencias y precauciones

Cardiotoxicidad

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tykerb se ha asociado a descensos de la fevi. Se requiere cautela si se administra tykerb a pacientes con procesos que puedan afectar la función del ventrículo izquierdo. En todas las pacientes debe determinarse la fevi antes de iniciar el tratamiento con tykerb para comprobar que su valor inicial esté dentro de los límites institucionales de la normalidad, y durante el tratamiento debe seguir evaluándose la fevi para descartar su disminución a niveles inaceptables.

En estudios del programa de desarrollo clínico de tykerb se notificaron eventos cardíacos (incluidas disminuciones de la fevi) en aproximadamente el 1% de las pacientes. Alrededor del 0,3% de las pacientes tratadas con tykerb presentaron disminuciones sintomáticas de la fevi. No obstante, cuando se administró la combinación de tykerb y trastuzumab a pacientes con cáncer metastásico en el estudio pivotal, la incidencia de eventos cardíacos, tales como las disminuciones de la fevi, fue mayor con la combinación (7%) que con tykerb en monoterapia (2%). Los eventos cardíacos observados en este estudio fueron semejantes en naturaleza y severidad a los ya descritos con tykerb.

En un estudio específico, cruzado y comparativo con placebo, que se realizó en pacientes con tumores sólidos avanzados se observó un aumento del intervalo qtc dependiente de la concentración. Se requiere cautela cuando se administre tykerb a pacientes que presenten una prolongación del qtc o puedan presentarla, como las que sufren de hipopotasemia o hipomagnesemia, de un síndrome del qtc prolongado congénito o las que toman antiarrítmicos u otros medicamentos que prolongan el qtc. Es necesario corregir la hipopotasemia, la hipocalcemia y la hipomagnesemia antes de administrar tykerb.

Enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis

Tykerb se ha asociado a casos de enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis. Se debe vigilar la aparición de síntomas pulmonares indicativos de enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis en las pacientes.

Hepatotoxicidad

Se ha observado hepatotoxicidad (alanina-transaminasa [alt] o aspartato-transaminasa [ast] $> 3 \times$ límite superior de la normalidad [lsn] y bilirrubina total $> 1,5 \times$ lsn) tanto en los ensayos clínicos ($< 1\%$ de las pacientes) como desde la comercialización del producto. La hepatotoxicidad puede ser severa y se han registrado muertes, aunque su relación con tykerb es dudosa. La hepatotoxicidad puede aparecer días o meses después del inicio del tratamiento.

Se deben vigilar las pruebas de la función hepática (transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina) antes de iniciar el tratamiento, cada 4 a 6 semanas durante el mismo y cuando lo exija el estado clínico de la paciente. Si las alteraciones de la función hepática son severas, se debe suspender definitivamente el tratamiento con tykerb. Las pacientes portadoras de los alelos dqa1*02:01 y drb1*07:01 del antígeno leucocitario humano (hla) presentan un mayor riesgo de hepatotoxicidad asociada al lapatinib (tykerb). En un gran ensayo clínico aleatorizado sobre el uso de tykerb en monoterapia (egf114471; n = 1194),

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



el riesgo general de lesión hepática severa ($\text{alt} > 5 \times \text{Isn}$; grado 3 según los criterios ctcae del nci) fue del 2% (1:50), mientras que el riesgo observado en las portadoras de los alelos $\text{dqa1}^*02:01$ y $\text{drb1}^*07:01$ fue del 8% (1:12) y en las no portadoras de esos alelos fue del 0,5% (1:200). Los alelos del hla que conllevan este riesgo son frecuentes en poblaciones de raza blanca, asiáticas, africanas e hispánicas (del 15% al 25%), pero más raros en poblaciones japonesas (1%).

Si se va a administrar tykerb a pacientes con disfunción hepática severa, se recomienda reducir la dosis. En las pacientes que presenten hepatotoxicidad severa durante el tratamiento se debe suspender permanentemente el uso de tykerb.

Diarrea

Se ha descrito diarrea, incluida diarrea severa, con tykerb. La diarrea puede ser severa y se han registrado muertes. Cuando se manifiesta, suele hacerlo al inicio del tratamiento con tykerb; en casi la mitad de las pacientes en que aparece lo hace en los 6 primeros días, y normalmente dura 4 o 5 días. La diarrea inducida por tykerb suele ser de grado bajo: menos del 10% y menos del 1% de las pacientes presentan diarrea severa de grados 3 y 4, respectivamente, según los criterios ctcae del nci. La detección temprana de la diarrea y una intervención rápida son primordiales para tratarla con éxito. Se debe pedir a la paciente que comunique sin demora cualquier cambio del patrón de evacuaciones. Se recomienda la administración inmediata de antidiarreicos (p. Ej., loperamida) en cuanto se observen las primeras heces informes. Los casos severos de diarrea pueden requerir la administración de electrolitos o líquidos por vía oral o intravenosa, el uso de antibióticos (p. Ej., fluoroquinolonas) (sobre todo si la diarrea dura más de 24 horas o se acompaña de fiebre o de neutropenia de grado 3 o 4) o la suspensión temporal o definitiva del tratamiento con tykerb.

Reacciones cutáneas severas

Se han notificado reacciones cutáneas severas con tykerb. Ante la presunción de un eritema multiforme o de reacciones potencialmente mortales, como el síndrome de stevens-johnson o la necrólisis epidérmica tóxica (una erupción cutánea progresiva que suele cursar con vesículas o lesiones de la mucosa), se debe suspender definitivamente el tratamiento con tykerb.

Tratamiento concomitante con inhibidores o inductores de la cyp3a4

La coadministración de inhibidores o inductores de la cyp3a4 exige cautela debido al riesgo de aumento o disminución, respectivamente, de la exposición a tykerb.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión NA 17 abril de 2019
- Información para Prescribir Versión NA 17 abril de 2019

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Declaración sucinta v 2.1 17 de abril de 2019

Nueva dosificación

Posología y administración

Posología y modo de administración

Solo médicos con experiencia en la administración de medicamentos anticancerosos deben iniciar un tratamiento con Tykerb.

Antes de iniciar el tratamiento debe evaluarse la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) a fin de comprobar que los valores se sitúen dentro de los límites institucionales de la normalidad. Durante el tratamiento con Tykerb es imprescindible seguir evaluando la FEVI para vigilar que no descienda por debajo del límite inferior del intervalo institucional normal.

Tykerb debe administrarse al menos 1 hora antes o 1 hora después de la ingestión de alimentos. La dosis diaria recomendada de Tykerb no debe repartirse en varias tomas. Las dosis omitidas no deben reponerse; el tratamiento debe continuar con la siguiente dosis diaria programada.

Consúltense los detalles posológicos y la información sobre seguridad farmacológica que figuran en la información completa relativa a la prescripción del medicamento coadministrado.

Población destinataria general

Cáncer de mama metastásico con hiperexpresión de HER2

Tykerb en combinación con capecitabina

En combinación con capecitabina, la dosis recomendada de Tykerb es de 1250 mg (5 comprimidos) una vez al día y sin interrupción.

La dosis recomendada de capecitabina es de 2000 mg/m²/d repartida en 2 tomas (una cada 12 horas) durante los días 1 a 14 de un ciclo de 21 días. La capecitabina debe tomarse con alimentos o en los 30 minutos siguientes a la ingestión de estos.

Tykerb en combinación con trastuzumab

En combinación con trastuzumab, la dosis recomendada de Tykerb es de 1000 mg (4 comprimidos) una vez al día y sin interrupción.

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis recomendada de trastuzumab es de 4 mg/kg por vía intravenosa como dosis de ataque y después 2 mg/kg por vía intravenosa una vez a la semana.

Tykerb en combinación con un inhibidor de la aromatasa

En combinación con un inhibidor de la aromatasa, la dosis recomendada de Tykerb es de 1500 mg (6 comprimidos) una vez al día y sin interrupción.

Cuando Tykerb se administra con el inhibidor de la aromatasa letrozol, la dosis recomendada de letrozol es de 2,5 mg una vez al día. Si se administra Tykerb con otro inhibidor de la aromatasa, consúltense los detalles posológicos que figuran en la información completa relativa a la prescripción del medicamento en cuestión.

Aplazamiento de la administración y reducción de la dosis (en todas las indicaciones)

Eventos cardíacos

Se debe suspender la administración de Tykerb en los pacientes que presenten síntomas asociados a una disminución de la FEVI que sean de grado 3 o superior según los criterios CTCAE (criterios terminológicos comunes para la clasificación de los eventos adversos) del NCI (Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos), o si la FEVI desciende por debajo del límite inferior del intervalo institucional normal. Después de un mínimo de 2 semanas, siempre que la FEVI haya regresado a niveles normales y la paciente esté asintomática, se puede reanudar el tratamiento con una dosis menor (disminución de 1000 a 750 mg/d, de 1250 a 1000 mg/d o de 1500 a 1250 mg/d). Los datos actuales indican que la mayoría de los casos de disminución de la FEVI se producen en las primeras 12 semanas de tratamiento, aunque se cuenta con poca información sobre exposición prolongada.

Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

Se debe suspender definitivamente la administración de Tykerb en pacientes con síntomas indicativos de enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis que sean de grado 3 o superior según los criterios CTCAE del NCI.

Diarrea

Se debe suspender la administración de Tykerb en las pacientes que presenten diarrea de grado 3 según los criterios CTCAE del NCI, o de grado 1 o 2 con factores de complicación (cólicos moderados o severos, náuseas o vómitos de grado 2 o superior según los criterios CTCAE del NCI, deterioro del estado general, fiebre, sepsis, neutropenia, hemorragia franca o deshidratación). Siempre que la diarrea haya cedido y sea de grado 1 o inferior, el tratamiento con Tykerb se puede reanudar con una dosis menor (disminución de 1000 a 750 mg/d, de 1250 a 1000 mg/d o de 1500 a 1250 mg/d). En las pacientes con

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



diarrea de grado 4 según los CTCAE del NCI se debe retirar permanentemente el tratamiento con Tykerb.

Reacciones cutáneas severas

En los pacientes que presenten una erupción progresiva severa con vesículas o lesiones de la mucosa se debe retirar el tratamiento con Tykerb.

Otros efectos adversos

Si aparecen efectos adversos de grado ≥ 2 según los CTCAE del NCI se puede considerar la suspensión temporal o definitiva de Tykerb. El tratamiento se puede reanudar con la dosis normal de 1000, 1250 o 1500 mg/d si los efectos adversos descienden a grado 1 o inferior. Si reaparecen los efectos adversos, el tratamiento con Tykerb debe reanudarse con una dosis menor (disminución de 1000 a 750 mg/d, de 1250 a 1000 mg/d o de 1500 a 1250 mg/d).

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No se tienen antecedentes de uso de Tykerb en pacientes con disfunción renal severa. No obstante, es improbable que las pacientes con disfunción renal necesiten una modificación de la dosis de Tykerb habida cuenta de que menos del 2% de la dosis administrada (lapatinib y sus metabolitos) se elimina por vía renal.

Disfunción hepática

El lapatinib (Tykerb) se metaboliza en el hígado. La disfunción hepática moderada y severa se ha asociado a aumentos del 56% y 85%, respectivamente, en la exposición sistémica. La administración de Tykerb a pacientes con disfunción hepática exige cautela debido a la mayor exposición.

En las pacientes con disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh) es necesario reducir la dosis de Tykerb. Se prevé que una reducción de la dosis de 1250 a 750 mg/d o de 1500 a 1000 mg/d normalice el área bajo la curva (AUC) en tales pacientes. No obstante, no se tienen datos clínicos sobre tal ajuste posológico en pacientes con disfunción hepática severa.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Tykerb en pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se tiene poca información sobre el uso de Tykerb en pacientes mayores de 65 años; véase la Tabla 1.

Tabla 1 Número de pacientes geriátricos

Estudio clínico	≥ 65 años	≥ 75 años
Tykerb + capecitabina (N = 198) (EGF100151)	33 (17%)	2 (1%)
Tykerb + trastuzumab (N = 148) (EGF 104900)	23 (16%)	6 (4%)
Tykerb + letrozol (N = 642) (EGF30008)	285 (44%)	77 (12%)
Tykerb en monoterapia (N = 599) (EGF20002, EGF20008, EGF20009, EGF103009)	101 (17%)	24 (4%)

No se han observado diferencias debido a la edad en la seguridad o la eficacia de estos esquemas terapéuticos. Otros antecedentes clínicos notificados tampoco han evidenciado diferencias de respuesta entre los pacientes geriátricos y los pacientes más jóvenes. Sin embargo, no puede descartarse que los pacientes geriátricos presenten una mayor sensibilidad.

Nuevas interacciones

Interacciones

El lapatinib es metabolizado principalmente por la CYP3A. Por lo tanto, los inhibidores o inductores de esta forma enzimática pueden alterar la farmacocinética del lapatinib.

Interacciones con inhibidores de la CYP3A4

En voluntarios sanos que recibieron 200 mg de ketoconazol (un inhibidor de la CYP3A4) dos veces al día durante 7 días, la exposición sistémica al lapatinib aumentó aproximadamente 3,6 veces y la vida media, 1,7 veces.

Se requiere cautela al coadministrar Tykerb con inhibidores conocidos de la CYP3A4 (p. ej., eritromicina, telitromicina, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, jugo de pomelo [toronja], ritonavir, saquinavir, cisaprida, verapamilo, pimozida, nefazodona o ciclosporina), y se debe mantener una vigilancia estrecha de la respuesta clínica y los eventos adversos.

Si es imperativo administrar Tykerb con un inhibidor potente de la CYP3A4, los estudios de farmacocinética indican que bajar la dosis de lapatinib a 500 mg/d dejará el AUC en el intervalo que se observa en ausencia de tales inhibidores, y debe contemplarse tal reducción posológica. No obstante, no se tienen datos clínicos sobre ajustes de este tipo

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en pacientes tratados con inhibidores potentes de la CYP3A4. Si se suspende el inhibidor potente, debe dejarse un período de depuración de aproximadamente una semana antes de incrementar la dosis de Tykerb hasta el nivel indicado.

Interacciones con inductores de la CYP3A4

En voluntarios sanos que recibieron 100 mg de carbamazepina (un inductor de la CYP3A4) dos veces al día durante 3 días y 200 mg dos veces al día durante 17 días, la exposición sistémica al lapatinib disminuyó aproximadamente un 72%.

Se requiere cautela al coadministrar Tykerb con inductores conocidos de la CYP3A4 (p. ej., rifampicina, rifabutina, fenitoína, carbamazepina o hipérico [hierba de san Juan, *Hypericum perforatum*]), y se debe mantener una vigilancia estrecha de la respuesta clínica y los eventos adversos.

Si es imperativo administrar Tykerb con un inductor potente de la CYP3A4, los estudios de farmacocinética indican que la dosis de Tykerb se debe aumentar gradualmente de 1250 a 4500 mg/d o de 1500 a 5500 mg/d, según la tolerabilidad. Se prevé que esta dosis de Tykerb dejará el AUC del lapatinib en el intervalo que se observa en ausencia de inductores, y debe contemplarse tal ajuste posológico. No obstante, no se tienen datos clínicos sobre ajustes de este tipo en pacientes que recibían inductores potentes de la CYP3A4. Si se retira el inductor potente, la dosis de Tykerb debe reducirse poco a poco durante aproximadamente dos semanas hasta alcanzar la dosis indicada.

Fármacos modificadores del pH gástrico

Un tratamiento previo con un inhibidor de la bomba de protones (esomeprazol) redujo la exposición al lapatinib un 27% en promedio (entre el 6% y el 49%). Este efecto disminuye a medida que aumenta la edad en la franja de 40 a 60 años. Por lo tanto, se requiere cautela a la hora de administrar Tykerb a pacientes pretratadas con un inhibidor de la bomba de protones.

Efectos de Tykerb sobre otros fármacos

Con concentraciones de lapatinib equiparables a las que se alcanzan en clínica se observa una inhibición in vitro de la CYP3A4. La coadministración de Tykerb y midazolam oral produjo un aumento de aprox. el 45% en el AUC del midazolam, mientras que cuando el midazolam se administró por vía intravenosa no se observó un aumento clínicamente relevante. Se requiere cautela al coadministrar Tykerb con medicamentos orales de margen terapéutico estrecho que sean sustratos de la CYP3A4.

Con concentraciones de lapatinib equiparables a las que se alcanzan en clínica se observa una inhibición in vitro de la CYP2C8. Se requiere cautela al coadministrar Tykerb con medicamentos de margen terapéutico estrecho que sean sustratos de la CYP2C8, como la repaglinida.

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento de combinación y tratamiento de combinación en dosis no fijas

La coadministración de Tykerb y paclitaxel intravenoso aumentó un 23% la exposición al paclitaxel debido a la inhibición ejercida por el lapatinib sobre la CYP2C8 o la glucoproteína P (gpP). En los ensayos clínicos se observó que esta combinación aumentaba la incidencia y severidad de la diarrea y la neutropenia. Se requiere cautela al administrar Tykerb con paclitaxel.

La coadministración de Tykerb y docetaxel intravenoso no afectó significativamente el AUC o la C_{máx} de ninguna de estas sustancias activas; sin embargo, se produjo un aumento de la incidencia de neutropenia inducida por el docetaxel.

La coadministración de Tykerb e irinotecán (como parte del esquema terapéutico FOLFIRI) dio lugar a un aumento de aprox. el 40% en el AUC del SN-38 (el metabolito activo del irinotecán). Se desconoce el mecanismo exacto de esta interacción. Se requiere cautela al administrar Tykerb con irinotecán.

La administración de lapatinib con capecitabina, letrozol o trastuzumab no afectó significativamente la farmacocinética de estos fármacos (ni de los metabolitos de la capecitabina) ni la del lapatinib (Tykerb).

Efectos de Tykerb sobre las proteínas transportadoras

El lapatinib es sustrato de las proteínas transportadoras gpP y BCRP (proteína de resistencia farmacológica en el cáncer de mama). Los inhibidores e inductores de estas proteínas pueden alterar por ello la exposición al lapatinib o su distribución.

Con concentraciones de lapatinib equiparables a las que se alcanzan en clínica se observa una inhibición in vitro de la gpP, una proteína transportadora. La coadministración de Tykerb y digoxina oral produjo un aumento del 98% en el AUC de la digoxina. Se requiere cautela al administrar Tykerb con medicamentos orales de margen terapéutico estrecho que sean sustratos de la gpP (p. ej., la quinidina).

El lapatinib inhibe in vitro la BCRP y la OATP1B1, dos proteínas transportadoras. No se ha evaluado la importancia clínica de este efecto. No puede descartarse la posibilidad de que el lapatinib afecte la farmacocinética de los sustratos de la BCRP (p. ej., el topotecán y la quinidina) y del OATP1B1 (p. ej., la rosuvastatina).

Interacciones farmacológicas con alimentos sólidos o líquidos

La ingestión de alimentos afecta la biodisponibilidad del lapatinib.

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El jugo de pomelo (toronja) podría inhibir la CYP3A4 y la gpP de la pared intestinal y aumentar con ello la biodisponibilidad del lapatinib, por lo que debe evitarse su consumo durante el tratamiento con Tykerb.

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

- **Modificación de dosificación**

Nueva dosificación

Posología y administración

Posología y modo de administración

Solo médicos con experiencia en la administración de medicamentos anticancerosos deben iniciar un tratamiento con Tykerb.

Antes de iniciar el tratamiento debe evaluarse la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) a fin de comprobar que los valores se sitúen dentro de los límites institucionales de la normalidad. Durante el tratamiento con Tykerb es imprescindible seguir evaluando la FEVI para vigilar que no descienda por debajo del límite inferior del intervalo institucional normal.

Tykerb debe administrarse al menos 1 hora antes o 1 hora después de la ingestión de alimentos. La dosis diaria recomendada de Tykerb no debe repartirse en varias tomas.

Las dosis omitidas no deben reponerse; el tratamiento debe continuar con la siguiente dosis diaria programada.

Consúltense los detalles posológicos y la información sobre seguridad farmacológica que figuran en la información completa relativa a la prescripción del medicamento coadministrado.

Población destinataria general

Cáncer de mama metastásico con hiperexpresión de HER2

Tykerb en combinación con capecitabina

En combinación con capecitabina, la dosis recomendada de Tykerb es de 1250 mg (5 comprimidos) una vez al día y sin interrupción.

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis recomendada de capecitabina es de 2000 mg/m²/d repartida en 2 tomas (una cada 12 horas) durante los días 1 a 14 de un ciclo de 21 días. La capecitabina debe tomarse con alimentos o en los 30 minutos siguientes a la ingestión de estos.

Tykerb en combinación con trastuzumab

En combinación con trastuzumab, la dosis recomendada de Tykerb es de 1000 mg (4 comprimidos) una vez al día y sin interrupción.

La dosis recomendada de trastuzumab es de 4 mg/kg por vía intravenosa como dosis de ataque y después 2 mg/kg por vía intravenosa una vez a la semana.

Tykerb en combinación con un inhibidor de la aromatasas

En combinación con un inhibidor de la aromatasas, la dosis recomendada de Tykerb es de 1500 mg (6 comprimidos) una vez al día y sin interrupción.

Cuando Tykerb se administra con el inhibidor de la aromatasas letrozol, la dosis recomendada de letrozol es de 2,5 mg una vez al día. Si se administra Tykerb con otro inhibidor de la aromatasas, consúltense los detalles posológicos que figuran en la información completa relativa a la prescripción del medicamento en cuestión.

Aplazamiento de la administración y reducción de la dosis (en todas las indicaciones)

Eventos cardíacos

Se debe suspender la administración de Tykerb en los pacientes que presenten síntomas asociados a una disminución de la FEVI que sean de grado 3 o superior según los criterios CTCAE (criterios terminológicos comunes para la clasificación de los eventos adversos) del NCI (Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos), o si la FEVI desciende por debajo del límite inferior del intervalo institucional normal. Después de un mínimo de 2 semanas, siempre que la FEVI haya regresado a niveles normales y la paciente esté asintomática, se puede reanudar el tratamiento con una dosis menor (disminución de 1000 a 750 mg/d, de 1250 a 1000 mg/d o de 1500 a 1250 mg/d). Los datos actuales indican que la mayoría de los casos de disminución de la FEVI se producen en las primeras 12 semanas de tratamiento, aunque se cuenta con poca información sobre exposición prolongada.

Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

Se debe suspender definitivamente la administración de Tykerb en pacientes con síntomas indicativos de enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis que sean de grado 3 o superior según los criterios CTCAE del NCI.

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Diarrea

Se debe suspender la administración de Tykerb en las pacientes que presenten diarrea de grado 3 según los criterios CTCAE del NCI, o de grado 1 o 2 con factores de complicación (cólicos moderados o severos, náuseas o vómitos de grado 2 o superior según los criterios CTCAE del NCI, deterioro del estado general, fiebre, sepsis, neutropenia, hemorragia franca o deshidratación). Siempre que la diarrea haya cedido y sea de grado 1 o inferior, el tratamiento con Tykerb se puede reanudar con una dosis menor (disminución de 1000 a 750 mg/d, de 1250 a 1000 mg/d o de 1500 a 1250 mg/d). En las pacientes con diarrea de grado 4 según los CTCAE del NCI se debe retirar permanentemente el tratamiento con Tykerb.

Reacciones cutáneas severas

En los pacientes que presenten una erupción progresiva severa con vesículas o lesiones de la mucosa se debe retirar el tratamiento con Tykerb.

Otros efectos adversos

Si aparecen efectos adversos de grado ≥ 2 según los CTCAE del NCI se puede considerar la suspensión temporal o definitiva de Tykerb. El tratamiento se puede reanudar con la dosis normal de 1000, 1250 o 1500 mg/d si los efectos adversos descienden a grado 1 o inferior. Si reaparecen los efectos adversos, el tratamiento con Tykerb debe reanudarse con una dosis menor (disminución de 1000 a 750 mg/d, de 1250 a 1000 mg/d o de 1500 a 1250 mg/d).

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No se tienen antecedentes de uso de Tykerb en pacientes con disfunción renal severa. No obstante, es improbable que las pacientes con disfunción renal necesiten una modificación de la dosis de Tykerb habida cuenta de que menos del 2% de la dosis administrada (lapatinib y sus metabolitos) se elimina por vía renal.

Disfunción hepática

El lapatinib (Tykerb) se metaboliza en el hígado. La disfunción hepática moderada y severa se ha asociado a aumentos del 56% y 85%, respectivamente, en la exposición sistémica. La administración de Tykerb a pacientes con disfunción hepática exige cautela debido a la mayor exposición.

En las pacientes con disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh) es necesario reducir la dosis de Tykerb. Se prevé que una reducción de la dosis de 1250 a 750 mg/d o de 1500 a 1000 mg/d normalice el área bajo la curva (AUC) en

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tales pacientes. No obstante, no se tienen datos clínicos sobre tal ajuste posológico en pacientes con disfunción hepática severa.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Tykerb en pacientes pediátricos.
Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

Se tiene poca información sobre el uso de Tykerb en pacientes mayores de 65 años; véase la Tabla 1.

Tabla 1 **Número de pacientes geriátricos**

Estudio clínico	≥ 65 años	≥ 75 años
Tykerb + capecitabina (N = 198) (EGF100151)	33 (17%)	2 (1%)
Tykerb + trastuzumab (N = 148) (EGF 104900)	23 (16%)	6 (4%)
Tykerb + letrozol (N = 642) (EGF30008)	285 (44%)	77 (12%)
Tykerb en monoterapia (N = 599) (EGF20002, EGF20008, EGF20009, EGF103009)	101 (17%)	24 (4%)

No se han observado diferencias debido a la edad en la seguridad o la eficacia de estos esquemas terapéuticos. Otros antecedentes clínicos notificados tampoco han evidenciado diferencias de respuesta entre los pacientes geriátricos y los pacientes más jóvenes. Sin embargo, no puede descartarse que los pacientes geriátricos presenten una mayor sensibilidad.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe adicionar en el Inserto versión NA 17 abril de 2019, IPP versión NA 17 abril de 2019 y la Declaración sucinta v 2.1 17 de abril de 2019, la siguiente información en los ítems de precauciones e interacciones:

Precauciones:

- **Toxicidad cardiaca**

Deben realizar electrocardiogramas con medidas del intervalo QT antes de iniciar el tratamiento y una o dos semanas después de iniciar el tratamiento con Tyverb. También se debe considerar la medida del ECG cuando esté clínicamente indicado, p.ej. después de iniciar un tratamiento concomitante que pueda afectar el intervalo QT o que pueda interactuar con lapatinib

- **Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis**

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Suspender el tratamiento en aquellos pacientes que experimenten síntomas de grado 3 o mayores según el NCI CTCAE. La toxicidad pulmonar puede ser grave y conducir a una insuficiencia respiratoria. Se han notificado casos mortales, aunque las causas de muerte son inciertas.

- **Diarrea**

Al principio del tratamiento, se debe evaluar el patrón intestinal y otros síntomas (e.j. fiebre, retortijones, náusea, vómitos, mareos y sed), que permitan la identificación de cambios durante el tratamiento y ayuden a identificar a los pacientes con mayor riesgo de diarrea. Se deben dar instrucciones a los pacientes para que informen de cualquier cambio en su pauta intestinal. En los casos de diarrea potencialmente grave, se recomienda realizarmediciones de los recuentos de neutrofilos y un control de la temperatura corporal

Interacciones:

- **Interacciones con inhibidores de la CYP3A4**

Se debe evitar el tratamiento concomitante con inductores de CYP3A4, debido al riesgo de disminución de la exposición a lapatinib.

Se debe evitar el tratamiento concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4, debido al riesgo de aumento de la exposición a lapatinib. Se debe evitar tomar zumo de pomelo durante el tratamiento con Tyverb se debe evitar la administración concomitante de Tyverb con medicamentos de estrecho margen terapéutico, administrados por vía oral, que sean sustrato de CYP3A4 y/o CYP2C8. Se debe evitar el tratamiento concomitante con sustancias que aumentan el pH gástrico, debido a que pueden disminuir la solubilidad y absorción de lapatinib. La administración concomitante de lapatinib con paclitaxel intravenoso aumentó la exposición a paclitaxel en un 23%, debido a que lapatinib inhibe el CYP2C8 y/o la Pgp. En estudios clínicos con esta combinación se ha observado un aumento de la incidencia y la gravedad de diarrea y neutropenia.

Se aconseja tener precaución cuando lapatinib se administre conjuntamente con paclitaxel.

3.1.9.5. EPAMIN ® XR 100 MG CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20075633
Radicado : 20191253948
Fecha : 19/12/2019
Interesado : Pfizer S.A.S.

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

Cada cápsula de liberación prolongada contiene 100 mg de Fenitoína Sódica

Forma farmacéutica: Cápsula de liberación prolongada

Indicaciones:

Anticonvulsivante. La fenitoína está indicada para el control de crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas (gran mal) y parciales complejas (psicomotoras, del lóbulo temporal), y para la prevención y tratamiento de crisis convulsivas ocurridas durante o después de neurocirugía.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, a otras hidantoínas o a alguno de los excipientes. Administración concomitante con delavirdina debido a la potencial pérdida de respuesta virológica por posible resistencia a delavirdina o a los medicamentos inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto basado en UPSI versión LAB-0375-32 de Agosto de 2019
- Información para Prescribir basada en UPSI versión LAB-0375-32 de Agosto de 2019

Nueva dosificación

Dosis y administración

Deberán monitorearse las concentraciones séricas cuando se haga el cambio desde Epamin® XR (cápsulas de liberación prolongada de fenitoína sódica, USP) a cápsulas de liberación rápida de fenitoína sódica USP y desde sales de sodio a formas ácido libre.

Dosis en Adultos:

Dosis dividida diariamente:

Los pacientes que no han recibido tratamiento previo pueden iniciar con Epamin® XR 100 mg (cápsulas de liberación prolongada de fenitoína sódica USP) tres veces al día y después ajustar la dosis a los requisitos individuales. Para la mayoría de los adultos, la

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



dosis de mantenimiento satisfactoria será una cápsula tres a cuatro veces al día. Un aumento a dos cápsulas tres veces al día puede realizarse, si se considera necesario.

Dosis una vez al día:

En adultos, si se establece el control de las crisis epilépticas cuando se dividen con las dosis de tres veces al día de Epamin® XR 100 mg (cápsulas de liberación prolongada de fenitoína sódica USP), podría considerarse una dosis una vez al día de 300 mg de Epamin® XR (cápsulas de liberación prolongada de fenitoína sódica USP). Los estudios que comparan la dosis dividida de 300 mg con una única dosis diaria de esta cantidad indicaron que la absorción, concentraciones máximas plasmáticas, semivida biológica, diferencia entre los valores máximo y mínimo y la recuperación en la orina fueron equivalentes. La dosis una vez al día puede ser conveniente para algunos pacientes o para el personal de enfermería de pacientes en instituciones y se diseñó para utilización únicamente con pacientes que requieren esta cantidad diaria del medicamento. El problema mayor en relación con la motivación de los pacientes que no se adhieren al tratamiento puede superarse cuando el paciente puede tomar el medicamento una vez al día. Sin embargo, debe recomendarse a los pacientes no olvidar tomar una dosis de manera inadvertida.

Únicamente Epamin® XR (cápsulas de liberación prolongada de fenitoína sódica USP) se recomienda para una dosis una vez al día. Las diferencias inherentes en las características de dilución y las tasas de absorción resultantes de fenitoína debido a los diferentes procedimientos de fabricación y/o formas farmacéuticas no permiten dicha recomendación para otros productos de fenitoína. Cuando un cambio en la forma farmacéutica o marca se prescribe, deberán monitorearse cuidadosamente las concentraciones séricas de fenitoína.

Dosis de carga:

Algunas autoridades han defendido la utilización de una dosis inicial oral de fenitoína en los adultos que requieren concentraciones de estado estable rápidas y en los casos en que la administración intravenosa no es deseable. Este régimen posológico debe reservarse para pacientes en clínicas u hospitales donde las concentraciones séricas de fenitoína puedan controlarse cuidadosamente. Los pacientes con antecedentes de enfermedad renal o hepática no deben recibir el régimen de carga oral.

Inicialmente, un gramo de Epamin® XR (cápsulas de liberación prolongada de fenitoína sódica USP) se divide en tres dosis (400 mg, 300 mg, 300 mg) y administrado a intervalos de dos horas.

La dosis de mantenimiento normal se establece dentro de las 24 horas después de la dosis inicial, con determinaciones frecuentes de la concentración sérica.

Pacientes Pediátricos

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis de inicio recomendada para pacientes pediátricos es de 5mg/kg/día por mes en dos o tres dosis divididas igualmente, con una dosificación posterior individualizada hasta un máximo de 300 mg diariamente en dosis divididas. Una dosis de mantenimiento diario es usualmente de 4 a 8 mg/kg/día en dosis divididas igualmente. Los niños mayores de 6 años y adolescentes pueden requerir la dosis mínima de un adulto (300 mg/día).

Ajuste de Dosis

La dosis debe individualizarse para proporcionar un beneficio máximo. En algunos casos, podrían ser necesarias determinaciones de las concentraciones séricas y sanguíneas para ajustes óptimos de la dosis. Los niveles mínimos proporcionan información sobre el rango de niveles séricos clínicamente efectivos y confirman el cumplimiento del paciente, y se obtienen justo antes de la siguiente dosis programada del paciente. Los niveles máximos indican el umbral de un individuo para la aparición de efectos secundarios relacionados con la dosis y se obtienen en el momento de la concentración máxima esperada. El efecto terapéutico sin signos clínicos de toxicidad ocurre más a menudo con concentraciones totales en suero entre 10 y 20 mcg / ml (concentraciones de fenitoína libre entre 1 y 2 mcg / ml), aunque algunos casos leves de epilepsia tónico-clónica (gran mal) pueden ser controlados con niveles séricos más bajos de fenitoína. En pacientes con enfermedad renal o hepática, o en aquellos con hipoalbuminemia, la monitorización de las concentraciones de fenitoína libre puede ser más relevante.

Con la dosis recomendada, puede requerirse un período de siete a diez días para alcanzar niveles sanguíneos en estado estacionario con fenitoína y los cambios en la dosis (aumento o disminución) no deben realizarse a intervalos menores de siete a diez días.

Cambiando entre formulaciones de Fenitoína

Epamin® XR (cápsulas de liberación prolongada de fenitoína sódica, USP) está formulada con la sal de sodio de fenitoína. Debido a que existe aproximadamente un 8% de aumento en el contenido del medicamento con la forma de ácido libre sobre la de sal sódica, podrían requerirse ajustes de la dosis y control de la concentración sérica cuando se cambia desde un producto formulado con ácido libre a un producto formulado con sal sódica y viceversa.

Pacientes con enfermedad hepática o renal o Hipoalbuminemia

Debido a aumento de la fracción de la fenitoína no unida a proteínas en pacientes con enfermedad hepática o renal o en aquellos pacientes con hipoalbuminemia, la interpretación de las concentraciones plasmáticas de fenitoína total, deben realizarse con precaución. La concentración de fenitoína no unida a proteínas puede estar elevada en pacientes con hiperbilirrubinemia. La concentración de fenitoína no unida a proteínas puede ser más útil en estas poblaciones de pacientes.

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes Geriátricos

La depuración de fenitoína disminuye levemente en los pacientes adultos mayores y podrían requerirse dosis menores o menos frecuentes.

Utilización Durante el Embarazo

Un aumento en la frecuencia de las crisis epilépticas puede ocurrir durante el embarazo debido a la alteración de la farmacocinética de la fenitoína. La medición periódica de las concentraciones plasmáticas de fenitoína puede ser valiosa para el manejo de las mujeres embarazadas, así como una guía para el ajuste apropiado de la dosis. Sin embargo, probablemente sea indicado restaurar en el postparto la dosis original. Debido a los cambios potenciales en la unión de proteínas durante el embarazo, el monitoreo de los niveles séricos de fenitoína debe estar basado en la fracción no ligada.

Nuevas contraindicaciones

Contraindicaciones

- fenitoína está contraindicada en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la fenitoína, sus excipientes u otras hidantoínas. Las reacciones incluyen angioedema.
- Historial de hepatotoxicidad aguda previa atribuible a la fenitoína.
- Administración conjunta con delavirdina debido a la posibilidad de pérdida de respuesta virológica y posible resistencia a delavirdina o a la clase de inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos.
- Embarazo. Trastornos hepáticos o hematológicos y falla renal.

Nuevas precauciones o advertencias

Efectos de la Suspensión Abrupta

La suspensión abrupta de la fenitoína en pacientes epilépticos puede precipitar el estado epiléptico. Cuando, a criterio del médico, surja la necesidad de reducir o interrumpir la dosis, o sustituir el medicamento por un anticonvulsivante alternativo, deberá realizarse de manera gradual. En caso de una reacción alérgica o de hipersensibilidad, podrá requerirse una sustitución más rápida por la terapia alternativa. En este caso, la terapia alternativa debe ser un anticonvulsivante que no pertenezca a la clase química de hidantoínas.

Conductas e Ideas Suicidas

Los antiepilépticos (AE), incluido Epamin® XR, aumentan el riesgo de ideas o conductas suicidas en pacientes que toman estos medicamentos para cualquier indicación. Los pacientes tratados con AE para cualquier indicación deben controlarse con relación a la

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aparición o empeoramiento de la depresión, pensamientos o conductas suicidas y/o cambios inusuales en el estado de ánimo o la conducta.

Los análisis combinados de 199 ensayos clínicos controlados- placebo (monoterapias y terapias adyuvantes) de 11 diferentes AE mostraron que los pacientes aleatorizados a uno de los AE tenían aproximadamente el doble del riesgo (Riesgo Relativo ajustado 1,8, IC del 95%: 1,2, 2,7) de pensamientos o conductas suicidas en comparación con los pacientes asignados aleatoriamente a placebo. En estos ensayos, los cuales tenían una mediana de duración del tratamiento de 12 semanas, la tasa de incidencia estimada de conductas o ideas suicidas fue de 0.43% entre 27.863 pacientes tratados con un AE en comparación con 0,24% entre 16.029 pacientes tratados con placebo, lo que representó un aumento de aproximadamente un caso de pensamiento o conductas suicidas por cada 530 pacientes tratados. Se presentaron cuatro suicidios en pacientes tratados con el medicamento (AE) en los ensayos clínicos y en ninguno de los pacientes tratados con placebo. Pero el número es demasiado pequeño para permitir conclusiones sobre el efecto del medicamento sobre el suicidio.

El aumento del riesgo de pensamientos o conductas suicidas con AE se observó una semana después del inicio del tratamiento con éste y persistió durante todo el tiempo que se evaluó el tratamiento. Debido a que la mayoría de los ensayos incluidos en el análisis no se extendieron más allá de 24 semanas, el riesgo de pensamientos o conductas suicidas más allá de las 24 semanas no pudo ser evaluada.

El riesgo de pensamientos o ideas suicidas fue generalmente consistente entre los medicamentos en los datos analizados. El hallazgo del aumento de riesgo con AE de mecanismos de acción variables y sobre un intervalo de indicaciones, sugiere que el riesgo aplica a todos los AE utilizados para cualquier indicación. El riesgo no varía sustancialmente por edad (5 a 100 años) en los ensayos clínicos analizados.

La Tabla 1 muestra el riesgo absoluto y relativo por indicación para todos los AE evaluados.

Indicación	Pacientes con Placebo con Eventos Por 1000 Pacientes	Pacientes con el Medicamento con Eventos Por 1000 Pacientes	Riesgo Relativo: Incidencia de Eventos en Pacientes con el Medicamento/Incidencia en Pacientes con Placebo	Diferencia de Riesgos: Pacientes con Medicamento Adicional con Eventos Por 1000 Pacientes
Epilepsia	1,0	3,4	3,5	2,4
Psiquiátrica	5,7	8,5	1,5	2,9
Otro	1,0	1,8	1,9	0,9
Total	2,4	4,3	1,8	1,9

El riesgo relativo de pensamientos y conductas suicidas fue mayor en los ensayos clínicos de epilepsia que en los ensayos clínicos de condiciones psiquiátricas u otras condiciones, pero las diferencias de riesgos absolutos fueron similares para las indicaciones epilépticas y psiquiátricas.

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cualquiera que considere prescribir Epamin® XR u otro AE debe balancear el riesgo de tener pensamientos y/o conductas suicidas con el riesgo de no tratar la enfermedad. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las que los AE se prescriben están por sí mismas asociadas a morbilidad, mortalidad y aumento del riesgo de pensamientos y conductas suicidas. Si surgen pensamientos o conductas suicidas durante el tratamiento, el médico debe considerar si la aparición de estos síntomas en un determinado paciente se relaciona con la enfermedad que se está tratando.

Los pacientes, sus cuidadores y familiares deben estar informados que los AE aumentan el riesgo de pensamientos e ideas suicidas y se les debe recomendar estar alertas con relación a la aparición o empeoramiento de los signos y síntomas de depresión, cambios inusuales en el estado de ánimo o en la conducta o la aparición de pensamientos, conductas suicidas o pensamientos sobre daño auto infringido. Las conductas preocupantes deben reportarse de inmediato al médico.

Reacciones Dermatológicas Serias

Epamin® XR puede causar reacciones cutáneas serias (SCARs) las cuales pueden ser mortales, las reacciones informadas en pacientes tratados con fenitoína han incluido necrólisis epidérmica tóxica (NET), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), pustulosis exantematosa aguda generalizada (AGEP) y reacción farmacológica coneosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). La aparición de síntomas usualmente ocurre dentro de los primeros 28 días, pero puede ocurrir posteriormente. Deberá interrumpirse Epamin® XR cuando surja el primer signo de erupción, a menos que la erupción no esté claramente relacionada con el medicamento. Si los signos o síntomas sugieren una reacción adversa cutánea severa, la utilización del medicamento no deberá reiniciarse y deberá considerarse un tratamiento alternativo.

Si se presenta erupción, el paciente deberá ser evaluado con relación a los signos y síntomas de SCARs.

Los estudios en pacientes con ascendencia China han encontrado una fuerte asociación entre el riesgo de desarrollar SSJ/NET y la presencia de HLA-B*1502, una variante alélica heredada del gen HLA B, en pacientes que utilizan carbamazepina. La evidencia limitada sugiere que HLAB* 1502 puede ser un factor de riesgo de desarrollar SSJ/NET en pacientes de ascendencia asiática que toman otros medicamentos antiepilépticos asociados con SSJ/NET, incluida fenitoína. Deberá considerarse evitar la fenitoína como una alternativa de la carbamazepina en pacientes positivos para HLA-B*1502.

La utilización de la genotipificación de HLA-B*1502 tiene limitaciones importantes y nunca debe sustituirse por la vigilancia clínica apropiada y el manejo de los pacientes. El papel de otros posibles factores en el desarrollo y la morbilidad del SSJ/NET, tales como la dosis del antiepiléptico (AE), el cumplimiento terapéutico, los medicamentos

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



concomitantes, las comorbilidades y el nivel de control dermatológico no se han estudiado.

Reacción Medicamentosa con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS)/Hipersensibilidad Multiorgánica

Se ha reportado Reacción Medicamentosa con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS) conocida también como hipersensibilidad multiorgánica en pacientes que están tomando antiepilépticos incluido Epamin® XR. Algunos de estos eventos han sido fatales o potencialmente mortales. La DRESS típicamente, aunque no exclusivamente, se presenta con fiebre, erupción, linfadenopatía y/o hinchazón facial, asociada con deterioro de otros sistemas u órganos, como hepatitis, nefritis, anomalías hematológicas, miocarditis o miositis, algunas veces semejándose a infección vírica aguda. A menudo se presenta Eosinofilia. Debido a que éste desorden varía en la forma como se presenta, podrían estar comprometidos otros sistemas u órganos no mencionados. Es importante tener en cuenta que las manifestaciones tempranas de hipersensibilidad, como fiebre o linfadenopatía, pueden estar presentes incluso si la erupción es leve o no es evidente. Si los signos y síntomas mencionados anteriormente están presentes, deberá evaluarse de inmediato al paciente. Epamin® XR no debe interrumpirse si no puede establecerse la etiología de los signos y síntomas.

Hipersensibilidad

Epamin® XR y otras hidantoínas están contraindicadas en pacientes que han experimentado hipersensibilidad a la fenitoína. Adicionalmente deberán considerarse alternativas para los medicamentos estructuralmente similares tales como carboxamidas (por ejemplo, carbamazepina), barbituratos, succinamidas y oxazolidinonas (por ejemplo, trimetadiona) en estos pacientes. De manera similar, si existen antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a estos medicamentos estructuralmente similares en el paciente o en miembros cercanos de la familia, deberán considerarse como alternativas a Epamin® XR.

Efectos cardíacos

Se han notificado casos de bradicardia y paro cardíaco en pacientes tratados con EPAMIN XR, tanto a las dosis y niveles de fenitoína recomendados, como en asociación con toxicidad de fenitoína. La mayoría de los informes de paro cardíaco ocurrieron en pacientes con enfermedad cardíaca subyacente.

Angioedema.

Se ha informado de angioedema en pacientes tratados con fenitoína. EPAMIN® XR en el entorno poscomercialización. EPAMIN® XR debe suspenderse inmediatamente si se presentan síntomas de angioedema, como hinchazón facial, perioral o de las vías

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



respiratorias superiores. EPAMIN® XR debe suspenderse permanentemente si no se puede establecer una etiología alternativa clara para la reacción.

Lesión Hepática

Se han reportado casos de hepatotoxicidad aguda, incluidos casos poco frecuentes de insuficiencia hepática aguda con el tratamiento de Epamin® XR. Estos eventos pueden ser parte del espectro de DRESS o pueden ocurrir de manera aislada. Otras manifestaciones frecuentes incluyen ictericia, hepatomegalia, elevación de los niveles de transaminasa séricas, leucocitosis y eosinofilia. El curso clínico de la hepatotoxicidad aguda por fenitoína varía desde la recuperación inmediata hasta desenlaces fatales. En estos pacientes con hepatotoxicidad aguda Epamin® XR debe interrumpirse inmediatamente y no debe volverse a administrar.

Complicaciones Hematopoyéticas

Las complicaciones hematopoyéticas, algunas fatales, se han reportado ocasionalmente asociadas con la administración de Epamin® XR. Esto ha incluido trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia con o sin supresión de la médula ósea.

Se han reportado numerosos casos que sugieren una relación entre la fenitoína y el desarrollo de linfadenopatía (local o generalizada) incluida hiperplasia benigna en nodos linfáticos, seudolinfoma, linfoma y enfermedad de Hodgkin. Aunque una relación de causa y efecto no se ha establecido, la ocurrencia de linfadenopatía indica la necesidad de diferenciar dicha condición de otros tipos de patologías de nodos linfáticos. El compromiso de los nodos linfáticos puede ocurrir con o sin síntomas y signos de DRESS.

En todos los casos de linfadenopatía, está indicada la observación para seguimiento durante un periodo prolongado y deben realizarse todos los esfuerzos para controlar las crisis epilépticas usando antiepilépticos alternativos.

Efectos Sobre la Vitamina D y Sobre los Huesos

La utilización crónica de fenitoína en pacientes con epilepsia se ha asociado con la disminución de la densidad mineral ósea (osteopenia, osteoporosis y osteomalacia) y fracturas óseas. La fenitoína induce enzimas metabolizantes hepáticas. Esto puede mejorar el metabolismo de la vitamina D y disminuir las concentraciones de vitamina D que puedan conllevar a deficiencia de ésta vitamina, hipocalcemia e hipofosfatemia. Deberá considerarse la detección mediante pruebas de laboratorio radiológicas relacionadas con los huesos según sea apropiado e iniciar los planes de tratamiento de acuerdo con las directrices establecidas.

Enfermedad Hepática o renal o hipoalbuminemia

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debido a que la concentración de fenitoína no unida a proteínas puede estar elevada en pacientes con daño renal o hepático con hiperbilirrubinemia, el monitoreo de los niveles séricos de fenitoína debe estar basada en la fracción no ligada en estos pacientes.

Exacerbación de la Porfiria

Debido a que sólo existen informes aislados que asocian la fenitoína con la exacerbación de porfiria, deberá tenerse precaución durante la utilización de este medicamento en pacientes que sufren esta enfermedad.

Teratogenicidad y Otros daños a los recién nacidos

Epamin XR puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La exposición prenatal a la fenitoína puede aumentar los riesgos de malformaciones congénitas y otros resultados adversos del desarrollo.

La exposición prenatal a la fenitoína puede aumentar el riesgo de malformaciones congénitas y otros desenlaces adversos relacionados con el desarrollo fetal. La exposición prenatal a la fenitoína está asociada con el aumento de la incidencia de malformaciones mayores, incluyendo hendiduras bucofaciales y defectos cardíacos. Adicionalmente, el síndrome fetal por hidantoínas, un patrón de anomalías que incluye características faciales y esqueléticas dismórficas, hipoplasia de la uña y el dedo, anomalías del crecimiento (incluida microcefalia) y deficiencias cognitivas, ha sido reportado en niños nacidos de mujeres epilépticas que estaban tomando fenitoína sola o como politerapia con otros antiepilépticos durante el embarazo. Se han reportado varios casos de tumores malignos, incluido neuroblastoma.

Pueden presentarse trastornos hemorrágicos potencialmente mortales relacionados con la disminución de los niveles de factores de coagulación dependientes de la vitamina K en neonatos expuestos a fenitoína en el útero. Esta condición inducida por medicamentos puede prevenirse con la administración de vitamina K a la madre antes del nacimiento y al neonato después del nacimiento.

Metabolizadores lentos de la Fenitoína

Un pequeño porcentaje de individuos que han sido tratados con fenitoína han mostrado metabolizar el medicamento lentamente. El metabolismo lento puede ser causado por la disponibilidad enzimática limitada y falta de inducción; este fenómeno parece ser determinado genéticamente. Si se desarrollan signos tempranos de desarrollo de toxicidad en el sistema nervioso central (SNC) relacionados con la dosis, se deben revisar los niveles séricos inmediatamente.

Hiperglicemia

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha reportado hiperglucemia como resultado de los efectos inhibitorios en la liberación de insulina del medicamento. La fenitoína puede también incrementar el nivel de glucosa sérica en los pacientes.

Niveles de Fenitoína sérica por encima del rango terapéutico

Los niveles séricos de fenitoína por encima del rango terapéutico pueden producir estados de confusión referidos como “delirio”, “psicosis” o “encefalopatía”, o raramente, disfunción cerebelar y/o atrofia cerebelar. De acuerdo a esto, al primer signo de toxicidad aguda, los niveles séricos deben ser verificados de inmediato. La reducción de dosis en la terapia con fenitoína está indicada si los niveles séricos son excesivos; si los síntomas persisten, se recomienda la terminación del tratamiento con fenitoína.

Nuevas reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas serias son descritas en este documento:

- Crisis convulsiva precipitada por retiro, estado epiléptico
- Ideación y comportamiento suicida
- Reacciones dermatológicas serias
- Reacción al medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés)/ Hipersensibilidad multiorgánica
- Hipersensibilidad
- Efectos cardíacos
- Angioedema
- Daño Hepático
- Complicaciones Hematopoyéticas
- Efectos en la Vitamina D y huesos
- Exacerbación de la Porfiria
- Teratogenicidad y otros daños a los recién nacidos
- Hiperglucemia

Las siguientes reacciones adversas asociadas con el uso de EPAMIN® XR fueron identificadas en los estudios clínicos o en los estudios poscomercialización. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente de una población de un tamaño incierto, no es posible siempre realizar una estimación confiable de su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Generales: Se han observado reacciones alérgicas en forma de erupción y en formas raramente más serias y DRESS. También se ha reportado anafilaxia.

También ha habido informes de engrosamiento de las características faciales, lupus eritematoso sistémico, periarteritis nodosa y anormalidades de inmunoglobulina.

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema Digestivo: Falla hepática aguda, hepatitis tóxica, daño hepático, náuseas, vómito, estreñimiento, agrandamiento de los labios e hiperplasia gingival.

Sistema Hematológico y Linfático: Se han reportado ocasionalmente complicaciones hematopoyéticas, algunas fatales, asociadas con la administración de fenitoína. Estas han incluido trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia con o sin supresión de la médula ósea. Aunque se ha presentado macrocitosis y anemia megaloblástica, estas condiciones usualmente responden a la terapia con ácido fólico. También se ha reportado linfadenopatía incluida hiperplasia benigna de nodo linfático,seudolinfoma, linfoma y enfermedad de Hodgkin.

Anormalidades en pruebas de laboratorio: La fenitoína puede disminuir las concentraciones séricas de la hormona tiroidea (T4 y T3), algunas veces con un incremento simultáneo en la hormona estimulante de la tiroides (TSH), pero usualmente en ausencia de hipotiroidismo clínico. La fenitoína también puede producir valores más bajos de lo normal en las pruebas de dexametasona o metirapona. La fenitoína puede causar niveles séricos aumentados de glucosa, fosfatasa alcalina, y gama glutamil transpeptidasa (GGT).

Sistema Nervioso: Las reacciones adversas más comunes en el tratamiento con fenitoína están relacionadas con este sistema y suelen estar vinculadas con las dosis. Las reacciones incluyen nistagmo, ataxia, dificultad para hablar, disminución de la coordinación, somnolencia y confusión mental. También se han observado mareo, vértigo, insomnio, nerviosismo transitorio, espasmos motores, parestesias y cefaleas. Se han reportado casos raros de discinesias inducidas por fenitoína, incluida corea, distonía, tremor y asterixis, similar a la inducida por fenotiacina y otros neurolépticos. Se ha reportado atrofia cerebelosa, y aparece más probablemente en los ajustes de niveles elevados de fenitoína y/o por uso de fenitoína a largo plazo.

Una polineuropatía predominantemente sensorial periférica se ha observado en pacientes que han recibido terapia prolongada con fenitoína.

Piel y Anexos: Las manifestaciones dermatológicas algunas veces acompañadas por fiebre incluyen erupciones escarlatatiniformes o morbiliformes. La erupción morbiliforme (similar al sarampión) es la más frecuente; otros tipos de dermatitis se observan más raramente. Otras formas más serias que pueden ser fatales incluyen dermatitis bullosa, exfoliativa o purpúrica, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. También se han reportado casos de hipertricosis y urticaria.

Órganos de los Sentidos: Alteración del sentido del gusto incluida sabor metálico.

Urogenitales: Enfermedad de Peyronie

Nuevas interacciones

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones medicamentosas

La fenitoína se une extensamente a las proteínas plasmáticas séricas y está propensa a desplazamiento competitivo. La fenitoína se metaboliza por las enzimas hepáticas del citocromo P450, CYP2C9, CYP2C19 y son particularmente sensibles a interacciones medicamentosas inhibitorias debido a que están sujetas al metabolismo saturable. La inhibición del metabolismo puede producir aumentos significativos en las concentraciones circulantes de fenitoína y aumentar el riesgo de toxicidad al medicamento. Las determinaciones de las concentraciones séricas de fenitoína son especialmente útiles cuando se sospechan posibles interacciones medicamentosas.

La fenitoína es un inductor potente de enzimas metabolizantes de medicamentos.

Medicamentos que afectan la concentración de fenitoína:

La tabla 2 incluye las interacciones medicamentosas más comunes que afectan las concentraciones de fenitoína. Sin embargo, esta tabla no pretende ser inclusiva o completa. La información individual de prescripción de los medicamentos relevantes debe ser consultada.

La adición o retiro de estos agentes en pacientes en terapia con fenitoína puede requerir un ajuste de la dosis de fenitoína para obtener un resultado clínico óptimo.

Tabla 2: Medicamentos que afectan las concentraciones de Fenitoína

Agente interactúa	que	Ejemplos
Medicamentos que pueden incrementar los niveles séricos de fenitoína		
Antiepilépticos		Etosuximida, felbamato, oxcarbazepina, metsuximida, topiramato
Azoles		fluconazol, ketoconazol, itraconazol, miconazol, voriconazol
Agentes Antineoplásicos		Capecitabina, fluorouracilo
Antidepresivos		fluoxetina, fluvoxamina, sertralina
Agentes reductores del ácido gástrico		antagonistas de H ₂ (por ejemplo cimetidina) , omeprazol.
Sulfonamidas		sulfametizol, sulfafenazol, sulfadiazina, sulfametoxazol-trimetoprim),
Otros		consumo agudo de alcohol, amiodarona, cloranfenicol, clordiazepóxido, disulfiram, estrógenos, fluvastatina, isoniazida, metilfenidato, fenotiazinas, salicilatos, ticlopidina, tolbutamida, trazodona y warfarina.
Medicamentos que pueden disminuir los niveles séricos de fenitoína		

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Antiácidos ^a	Carbonato de calcio, hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio Prevención o Manejo; Cuando sea posible, la fenitoína y estos productos no deben tomarse a la misma hora del día
antineoplásicos en combinación	Bleomicina, carboplatino, cisplatino, doxorubicina, metotrexato
Agentes antivirales	Fosamprenavir, nelfinavir, ritonavir
Medicamentos antiepilépticos	carbamazepina, vigabatrina.
Otros	Abuso crónico de alcohol, diazepam, diazóxido, ácido fólico, reserpina, rifampina, hierba de San Juan ^b , sucralfato, teofilina
Medicamentos que pueden aumentar o disminuir las concentraciones séricas de fenitoína	
Medicamentos antiepilépticos	Fenobarbital, valproato sódico, ácido valproico

^a Los antiácidos pueden afectar la absorción de la fenitoína

^b El potencial de inducción de la hierba de San Juan puede variar ampliamente basado en la preparación.

Medicamentos afectados por la fenitoína

La tabla 3 incluye las interacciones con medicamentos que son afectados por la fenitoína. Sin embargo, esta lista no es completa o integral. Se deben consultar los insertos de cada uno de los medicamentos por separado. La adición o retiro de la fenitoína durante la terapia concomitante con estos agentes puede requerir un ajuste de dosis de los agentes para alcanzar un resultado clínico óptimo.

Tabla 3: Medicamentos que son afectados por la Fenitoína

Agente interactúa	que	Ejemplos
Medicamentos cuya eficacia se deteriora por la fenitoína		
Azoles		fluconazol, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol
Agentes Antineoplásicos		Irinotecán, paclitaxel, teniposido
Delavirdina		La fenitoína puede reducir sustancialmente las concentraciones de delavirdina. Esto puede llevar a una pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia.
Agentes bloqueadores neuromusculares		Pancuronio, vecuronio, rocuronio y cisatracurio: La resistencia a la acción de bloqueo neuromuscular de los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes se ha presentado en pacientes a los que se les ha administrado de manera crónica fenitoína. Se desconoce si la fenitoína tiene el mismo efecto sobre los no polarizantes.



	Prevención o Manejo: Los pacientes deben ser monitoreados de cerca para una recuperación más rápida del bloqueo neuromuscular de lo esperado, y los requisitos de velocidad de infusión pueden ser mayores.
Warfarina	Se han reportado aumento y disminución de las respuestas PT/INR cuando la fenitoína se coadministra con warfarina.
Otros	Corticosteroides, doxiciclina, estrógenos, furosemida, anticonceptivos orales, paclitaxel, paroxetina, quinidina, rifampina, sertralina, teniposida, teofilina y vitamina D.
Medicamentos cuyo nivel se deteriora por la fenitoína	
Medicamentos antiepilépticos ^a	Carbamazepina, felbamato, lamotrigina, topiramato, oxcarbazepina
Agentes anti-lipídicos	Atorvastatina, fluvastatina, simvastatina
Agentes antivirales	Efavirenz, lopinavir/ritonavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir. Fosamprenavir: la fenitoína cuando se administra con fosamprenavir solo puede disminuir la concentración de amprenavir, el metabolito activo. La fenitoína cuando se administra con la combinación de fosamprenavir y ritonavir puede aumentar la concentración de amprenavir.
Bloqueadores de canales de calcio	Nifedipino, nomidipino, nifedipino, verapamilo.
Otros	Albendazol (disminuye el metabolito activo), clorpropamida, clozapina, ciclosporina, digoxina, disopiramida, ácido fólico, metadona, mexiletina, praziquantel, quetiapina.

^a El efecto de la fenitoína en los niveles séricos de fenobarbital, ácido valproico y valproato sódico es impredecible.

Interacción con Medicamentos y Preparaciones de Alimentación Nutricionales/Enteral

Los reportes de la literatura sugieren que los pacientes que han recibido preparaciones de nutrición enteral y/o suplementos nutricionales relacionados tienen concentraciones plasmáticas de fenitoínas menores de lo esperado. Por tanto, se sugiere que la fenitoína no se debe administrar concomitantemente con una preparación de nutrición enteral. En estos pacientes podría ser necesario el monitoreo más frecuente de las concentraciones séricas de fenitoína.

Interacciones Medicamentosas o con Pruebas de Laboratorio

Deberá tenerse cuidado cuando se utilizan métodos inmunoanalíticos para medir las concentraciones plasmáticas de fenitoína.

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto basado en UPSI versión LAB-0375-32 de Agosto de 2019**
- **Información para Prescribir basada en UPSI versión LAB-0375-32 de Agosto de 2019**

Nueva dosificación

Dosis y administración

Deberán monitorearse las concentraciones séricas cuando se haga el cambio desde Epamin® XR (cápsulas de liberación prolongada de fenitoína sódica, USP) a cápsulas de liberación rápida de fenitoína sódica USP y desde sales de sodio a formas ácido libre.

Dosis en Adultos:

Dosis dividida diariamente:

Los pacientes que no han recibido tratamiento previo pueden iniciar con Epamin® XR 100 mg (cápsulas de liberación prolongada de fenitoína sódica USP) tres veces al día y después ajustar la dosis a los requisitos individuales. Para la mayoría de los adultos, la dosis de mantenimiento satisfactoria será una cápsula tres a cuatro veces al día. Un aumento a dos cápsulas tres veces al día puede realizarse, si se considera necesario.

Dosis una vez al día:

En adultos, si se establece el control de las crisis epilépticas cuando se dividen con las dosis de tres veces al día de Epamin® XR 100 mg (cápsulas de liberación prolongada de fenitoína sódica USP), podría considerarse una dosis una vez al día de 300 mg de Epamin® XR (cápsulas de liberación prolongada de fenitoína sódica USP). Los estudios que comparan la dosis dividida de 300 mg con una única dosis diaria de esta cantidad indicaron que la absorción, concentraciones máximas plasmáticas, semivida biológica, diferencia entre los valores máximo y mínimo y la recuperación en la orina fueron equivalentes. La dosis una vez al día puede ser conveniente para algunos pacientes o para el personal de enfermería de pacientes en instituciones y se diseñó para utilización únicamente con pacientes que requieren esta cantidad diaria del medicamento. El problema mayor en relación con la motivación de los pacientes que no se adhieren al tratamiento puede superarse

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cuando el paciente puede tomar el medicamento una vez al día. Sin embargo, debe recomendarse a los pacientes no olvidar tomar una dosis de manera inadvertida.

Únicamente Epamin® XR (cápsulas de liberación prolongada de fenitoína sódica USP) se recomienda para una dosis una vez al día. Las diferencias inherentes en las características de dilución y las tasas de absorción resultantes de fenitoína debido a los diferentes procedimientos de fabricación y/o formas farmacéuticas no permiten dicha recomendación para otros productos de fenitoína. Cuando un cambio en la forma farmacéutica o marca se prescribe, deberán monitorearse cuidadosamente las concentraciones séricas de fenitoína.

Dosis de carga:

Algunas autoridades han defendido la utilización de una dosis inicial oral de fenitoína en los adultos que requieren concentraciones de estado estable rápidas y en los casos en que la administración intravenosa no es deseable. Este régimen posológico debe reservarse para pacientes en clínicas u hospitales donde las concentraciones séricas de fenitoína puedan controlarse cuidadosamente. Los pacientes con antecedentes de enfermedad renal o hepática no deben recibir el régimen de carga oral.

Inicialmente, un gramo de Epamin® XR (cápsulas de liberación prolongada de fenitoína sódica USP) se divide en tres dosis (400 mg, 300 mg, 300 mg) y administrado a intervalos de dos horas.

La dosis de mantenimiento normal se establece dentro de las 24 horas después de la dosis inicial, con determinaciones frecuentes de la concentración sérica.

Pacientes Pediátricos

La dosis de inicio recomendada para pacientes pediátricos es de 5mg/kg/día por mes en dos o tres dosis divididas igualmente, con una dosificación posterior individualizada hasta un máximo de 300 mg diariamente en dosis divididas. Una dosis de mantenimiento diario es usualmente de 4 a 8 mg/kg/día en dosis divididas igualmente. Los niños mayores de 6 años y adolescentes pueden requerir la dosis mínima de un adulto (300 mg/día).

Ajuste de Dosis

La dosis debe individualizarse para proporcionar un beneficio máximo. En algunos casos, podrían ser necesarias determinaciones de las concentraciones séricas y sanguíneas para ajustes óptimos de la dosis. Los niveles mínimos proporcionan información sobre el rango de niveles séricos clínicamente efectivos y confirman el cumplimiento del paciente, y se obtienen justo antes de la siguiente dosis programada del paciente. Los niveles máximos indican el umbral de un individuo para la aparición de efectos secundarios relacionados con la dosis y se obtienen en

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



el momento de la concentración máxima esperada. El efecto terapéutico sin signos clínicos de toxicidad ocurre más a menudo con concentraciones totales en suero entre 10 y 20 mcg / ml (concentraciones de fenitoína libre entre 1 y 2 mcg / ml), aunque algunos casos leves de epilepsia tónico-clónica (gran mal) pueden ser controlados con niveles séricos más bajos de fenitoína. En pacientes con enfermedad renal o hepática, o en aquellos con hipoalbuminemia, la monitorización de las concentraciones de fenitoína libre puede ser más relevante.

Con la dosis recomendada, puede requerirse un período de siete a diez días para alcanzar niveles sanguíneos en estado estacionario con fenitoína y los cambios en la dosis (aumento o disminución) no deben realizarse a intervalos menores de siete a diez días.

Cambiando entre formulaciones de Fenitoína

Epamin® XR (cápsulas de liberación prolongada de fenitoína sódica, USP) está formulada con la sal de sodio de fenitoína. Debido a que existe aproximadamente un 8% de aumento en el contenido del medicamento con la forma de ácido libre sobre la de sal sódica, podrían requerirse ajustes de la dosis y control de la concentración sérica cuando se cambia desde un producto formulado con ácido libre a un producto formulado con sal sódica y viceversa.

Pacientes con enfermedad hepática o renal o Hipoalbuminemia

Debido a aumento de la fracción de la fenitoína no unida a proteínas en pacientes con enfermedad hepática o renal o en aquellos pacientes con hipoalbuminemia, la interpretación de las concentraciones plasmáticas de fenitoína total, deben realizarse con precaución. La concentración de fenitoína no unida a proteínas puede estar elevada en pacientes con hiperbilirrubinemia. La concentración de fenitoína no unida a proteínas puede ser más útil en estas poblaciones de pacientes.

Pacientes Geriátricos

La depuración de fenitoína disminuye levemente en los pacientes adultos mayores y podrían requerirse dosis menores o menos frecuentes.

Utilización Durante el Embarazo

Un aumento en la frecuencia de las crisis epilépticas puede ocurrir durante el embarazo debido a la alteración de la farmacocinética de la fenitoína. La medición periódica de las concentraciones plasmáticas de fenitoína puede ser valiosa para el manejo de las mujeres embarazadas, así como una guía para el ajuste apropiado de la dosis. Sin embargo, probablemente sea indicado restaurar en el postparto la dosis original. Debido a los cambios potenciales en la unión de proteínas durante el

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



embarazo, el monitoreo de los niveles séricos de fenitoína debe estar basado en la fracción no ligada.

Nuevas contraindicaciones

Contraindicaciones

- fenitoína está contraindicada en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la fenitoína, sus excipientes u otras hidantoínas. Las reacciones incluyen angioedema.
- Historial de hepatotoxicidad aguda previa atribuible a la fenitoína.
- Administración conjunta con delavirdina debido a la posibilidad de pérdida de respuesta virológica y posible resistencia a delavirdina o a la clase de inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos.
- Embarazo. Trastornos hepáticos o hematológicos y falla renal.

Nuevas precauciones o advertencias

Efectos de la Suspensión Abrupta

La suspensión abrupta de la fenitoína en pacientes epilépticos puede precipitar el estado epiléptico. Cuando, a criterio del médico, surja la necesidad de reducir o interrumpir la dosis, o sustituir el medicamento por un anticonvulsivante alternativo, deberá realizarse de manera gradual. En caso de una reacción alérgica o de hipersensibilidad, podría requerirse una sustitución más rápida por la terapia alternativa. En este caso, la terapia alternativa debe ser un anticonvulsivante que no pertenezca a la clase química de hidantoínas.

Conductas e Ideas Suicidas

Los antiepilépticos (AE), incluido Epamin® XR, aumentan el riesgo de ideas o conductas suicidas en pacientes que toman estos medicamentos para cualquier indicación. Los pacientes tratados con AE para cualquier indicación deben controlarse con relación a la aparición o empeoramiento de la depresión, pensamientos o conductas suicidas y/o cambios inusuales en el estado de ánimo o la conducta.

Los análisis combinados de 199 ensayos clínicos controlados- placebo (monoterapias y terapias adyuvantes) de 11 diferentes AE mostraron que los pacientes aleatorizados a uno de los AE tenían aproximadamente el doble del riesgo (Riesgo Relativo ajustado 1,8, IC del 95%: 1,2, 2,7) de pensamientos o conductas suicidas en comparación con los pacientes asignados aleatoriamente a placebo. En estos ensayos, los cuales tenían una mediana de duración del tratamiento de 12 semanas, la tasa de incidencia estimada de conductas o ideas suicidas fue de 0.43% entre 27.863 pacientes tratados con un AE en comparación

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con 0,24% entre 16.029 pacientes tratados con placebo, lo que representó un aumento de aproximadamente un caso de pensamiento o conductas suicidas por cada 530 pacientes tratados. Se presentaron cuatro suicidios en pacientes tratados con el medicamento (AE) en los ensayos clínicos y en ninguno de los pacientes tratados con placebo. Pero el número es demasiado pequeño para permitir conclusiones sobre el efecto del medicamento sobre el suicidio.

El aumento del riesgo de pensamientos o conductas suicidas con AE se observó una semana después del inicio del tratamiento con éste y persistió durante todo el tiempo que se evaluó el tratamiento. Debido a que la mayoría de los ensayos incluidos en el análisis no se extendieron más allá de 24 semanas, el riesgo de pensamientos o conductas suicidas más allá de las 24 semanas no pudo ser evaluada.

El riesgo de pensamientos o ideas suicidas fue generalmente consistente entre los medicamentos en los datos analizados. El hallazgo del aumento de riesgo con AE de mecanismos de acción variables y sobre un intervalo de indicaciones, sugiere que el riesgo aplica a todos los AE utilizados para cualquier indicación. El riesgo no varía sustancialmente por edad (5 a 100 años) en los ensayos clínicos analizados.

La Tabla 1 muestra el riesgo absoluto y relativo por indicación para todos los AE evaluados.

Indicación	Pacientes con Placebo con Eventos Por 1000 Pacientes	Pacientes con el Medicamento con Eventos Por 1000 Pacientes	Riesgo Relativo: Incidencia de Eventos en Pacientes con el Medicamento/Incidencia en Pacientes con Placebo	Diferencia de Riesgos: Pacientes con Medicamento Adicional con Eventos Por 1000 Pacientes
Epilepsia	1,0	3,4	3,5	2,4
Psiquiátrica	5,7	8,5	1,5	2,9
Otro	1,0	1,8	1,9	0,9
Total	2,4	4,3	1,8	1,9

El riesgo relativo de pensamientos y conductas suicidas fue mayor en los ensayos clínicos de epilepsia que en los ensayos clínicos de condiciones psiquiátricas u otras condiciones, pero las diferencias de riesgos absolutos fueron similares para las indicaciones epilépticas y psiquiátricas.

Cualquiera que considere prescribir Epamin® XR u otro AE debe balancear el riesgo de tener pensamientos y/o conductas suicidas con el riesgo de no tratar la enfermedad. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las que los AE se prescriben están por sí mismas asociadas a morbilidad, mortalidad y aumento del riesgo de pensamientos y conductas suicidas. Si surgen pensamientos o conductas suicidas durante el tratamiento, el médico debe considerar si la aparición de estos síntomas en un determinado paciente se relaciona con la enfermedad que se está tratando.

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes, sus cuidadores y familiares deben estar informados que los AE aumentan el riesgo de pensamientos e ideas suicidas y se les debe recomendar estar alertas con relación a la aparición o empeoramiento de los signos y síntomas de depresión, cambios inusuales en el estado de ánimo o en la conducta o la aparición de pensamientos, conductas suicidas o pensamientos sobre daño auto infringido. Las conductas preocupantes deben reportarse de inmediato al médico.

Reacciones Dermatológicas Serias

Epamin® XR puede causar reacciones cutáneas serias (SCARs) las cuales pueden ser mortales, las reacciones informadas en pacientes tratados con fenitoína han incluido necrólisis epidérmica tóxica (NET), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), pustulosis exantematosa aguda generalizada (AGEP) y reacción farmacológica coneosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). La aparición de síntomas usualmente ocurre dentro de los primeros 28 días, pero puede ocurrir posteriormente. Deberá interrumpirse Epamin® XR cuando surja el primer signo de erupción, a menos que la erupción no esté claramente relacionada con el medicamento. Si los signos o síntomas sugieren una reacción adversa cutánea severa, la utilización del medicamento no deberá reiniciarse y deberá considerarse un tratamiento alternativo.

Si se presenta erupción, el paciente deberá ser evaluado con relación a los signos y síntomas de SCARs.

Los estudios en pacientes con ascendencia China han encontrado una fuerte asociación entre el riesgo de desarrollar SSJ/NET y la presencia de HLA-B*1502, una variante alélica heredada del gen HLA B, en pacientes que utilizan carbamazepina. La evidencia limitada sugiere que HLAB* 1502 puede ser un factor de riesgo de desarrollar SSJ/NET en pacientes de ascendencia asiática que toman otros medicamentos antiepilépticos asociados con SSJ/NET, incluida fenitoína. Deberá considerarse evitar la fenitoína como una alternativa de la carbamazepina en pacientes positivos para HLA-B*1502.

La utilización de la genotipificación de HLA-B*1502 tiene limitaciones importantes y nunca debe sustituirse por la vigilancia clínica apropiada y el manejo de los pacientes. El papel de otros posibles factores en el desarrollo y la morbilidad del SSJ/NET, tales como la dosis del antiepiléptico (AE), el cumplimiento terapéutico, los medicamentos concomitantes, las comorbilidades y el nivel de control dermatológico no se han estudiado.

Reacción Medicamentosa con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS)/Hipersensibilidad Multiorgánica

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha reportado Reacción Medicamentosa con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS) conocida también como hipersensibilidad multiorgánica en pacientes que están tomando antiepilépticos incluido Epamin® XR. Algunos de estos eventos han sido fatales o potencialmente mortales. La DRESS típicamente, aunque no exclusivamente, se presenta con fiebre, erupción, linfadenopatía y/o hinchazón facial, asociada con deterioro de otros sistemas u órganos, como hepatitis, nefritis, anomalías hematológicas, miocarditis o miositis, algunas veces semejándose a infección vírica aguda. A menudo se presenta Eosinofilia. Debido a que éste desorden varía en la forma como se presenta, podrían estar comprometidos otros sistemas u órganos no mencionados. Es importante tener en cuenta que las manifestaciones tempranas de hipersensibilidad, como fiebre o linfadenopatía, pueden estar presentes incluso si la erupción es leve o no es evidente. Si los signos y síntomas mencionados anteriormente están presentes, deberá evaluarse de inmediato al paciente. Epamin® XR no debe interrumpirse si no puede establecerse la etiología de los signos y síntomas.

Hipersensibilidad

Epamin® XR y otras hidantoínas están contraindicadas en pacientes que han experimentado hipersensibilidad a la fenitoína. Adicionalmente deberán considerarse alternativas para los medicamentos estructuralmente similares tales como carboxamidas (por ejemplo, carbamazepina), barbituratos, succinamidas y oxazolidindionas (por ejemplo, trimetadiona) en estos pacientes. De manera similar, si existen antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a estos medicamentos estructuralmente similares en el paciente o en miembros cercanos de la familia, deberán considerarse como alternativas a Epamin® XR.

Efectos cardiacos

Se han notificado casos de bradicardia y paro cardíaco en pacientes tratados con EPAMIN XR, tanto a las dosis y niveles de fenitoína recomendados, como en asociación con toxicidad de fenitoína. La mayoría de los informes de paro cardíaco ocurrieron en pacientes con enfermedad cardíaca subyacente.

Angioedema.

Se ha informado de angioedema en pacientes tratados con fenitoína. EPAMIN® XR en el entorno poscomercialización. EPAMIN® XR debe suspenderse inmediatamente si se presentan síntomas de angioedema, como hinchazón facial, perioral o de las vías respiratorias superiores. EPAMIN® XR debe suspenderse permanentemente si no se puede establecer una etiología alternativa clara para la reacción.

Lesión Hepática

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han reportado casos de hepatotoxicidad aguda, incluidos casos poco frecuentes de insuficiencia hepática aguda con el tratamiento de Epamin® XR. Estos eventos pueden ser parte del espectro de DRESS o pueden ocurrir de manera aislada. Otras manifestaciones frecuentes incluyen ictericia, hepatomegalia, elevación de los niveles de transaminasa séricas, leucocitosis y eosinofilia. El curso clínico de la hepatotoxicidad aguda por fenitoína varía desde la recuperación inmediata hasta desenlaces fatales. En estos pacientes con hepatotoxicidad aguda Epamin® XR debe interrumpirse inmediatamente y no debe volverse a administrar.

Complicaciones Hematopoyéticas

Las complicaciones hematopoyéticas, algunas fatales, se han reportado ocasionalmente asociadas con la administración de Epamin® XR. Esto ha incluido trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia con o sin supresión de la médula ósea.

Se han reportado numerosos casos que sugieren una relación entre la fenitoína y el desarrollo de linfadenopatía (local o generalizada) incluida hiperplasia benigna en nodos linfáticos, pseudolinfoma, linfoma y enfermedad de Hodgkin. Aunque una relación de causa y efecto no se ha establecido, la ocurrencia de linfadenopatía indica la necesidad de diferenciar dicha condición de otros tipos de patologías de nodos linfáticos. El compromiso de los nodos linfáticos puede ocurrir con o sin síntomas y signos de DRESS.

En todos los casos de linfadenopatía, está indicada la observación para seguimiento durante un periodo prolongado y deben realizarse todos los esfuerzos para controlar las crisis epilépticas usando antiepilépticos alternativos.

Efectos Sobre la Vitamina D y Sobre los Huesos

La utilización crónica de fenitoína en pacientes con epilepsia se ha asociado con la disminución de la densidad mineral ósea (osteopenia, osteoporosis y osteomalacia) y fracturas óseas. La fenitoína induce enzimas metabolizantes hepáticas. Esto puede mejorar el metabolismo de la vitamina D y disminuir las concentraciones de vitamina D que puedan conllevar a deficiencia de ésta vitamina, hipocalcemia e hipofosfatemia. Deberá considerarse la detección mediante pruebas de laboratorio radiológicas relacionadas con los huesos según sea apropiado e iniciar los planes de tratamiento de acuerdo con las directrices establecidas.

Enfermedad Hepática o renal o hipoalbuminemia

Debido a que la concentración de fenitoína no unida a proteínas puede estar elevada en pacientes con daño renal o hepático con hiperbilirrubinemia, el monitoreo de los niveles séricos de fenitoína debe estar basada en la fracción no ligada en estos pacientes.

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Exacerbación de la Porfiria

Debido a que sólo existen informes aislados que asocian la fenitoína con la exacerbación de porfiria, deberá tenerse precaución durante la utilización de este medicamento en pacientes que sufren esta enfermedad.

Teratogenicidad y Otros daños a los recién nacidos

Epamin XR puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La exposición prenatal a la fenitoína puede aumentar los riesgos de malformaciones congénitas y otros resultados adversos del desarrollo.

La exposición prenatal a la fenitoína puede aumentar el riesgo de malformaciones congénitas y otros desenlaces adversos relacionados con el desarrollo fetal. La exposición prenatal a la fenitoína está asociada con el aumento de la incidencia de malformaciones mayores, incluyendo hendiduras bucofaciales y defectos cardíacos. Adicionalmente, el síndrome fetal por hidantoínas, un patrón de anomalías que incluye características faciales y esqueléticas dismórficas, hipoplasia de la uña y el dedo, anomalías del crecimiento (incluida microcefalia) y deficiencias cognitivas, ha sido reportado en niños nacidos de mujeres epilépticas que estaban tomando fenitoína sola o como politerapia con otros antiepilépticos durante el embarazo. Se han reportado varios casos de tumores malignos, incluido neuroblastoma.

Pueden presentarse trastornos hemorrágicos potencialmente mortales relacionados con la disminución de los niveles de factores de coagulación dependientes de la vitamina K en neonatos expuestos a fenitoína en el útero. Esta condición inducida por medicamentos puede prevenirse con la administración de vitamina K a la madre antes del nacimiento y al neonato después del nacimiento.

Metabolizadores lentos de la Fenitoína

Un pequeño porcentaje de individuos que han sido tratados con fenitoína han mostrado metabolizar el medicamento lentamente. El metabolismo lento puede ser causado por la disponibilidad enzimática limitada y falta de inducción; este fenómeno parece ser determinado genéticamente. Si se desarrollan signos tempranos de desarrollo de toxicidad en el sistema nervioso central (SNC) relacionados con la dosis, se deben revisar los niveles séricos inmediatamente.

Hiperglicemia

Se ha reportado hiperglucemia como resultado de los efectos inhibitorios en la liberación de insulina del medicamento. La fenitoína puede también incrementar el nivel de glucosa sérica en los pacientes.

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Niveles de Fenitoína sérica por encima del rango terapéutico

Los niveles séricos de fenitoína por encima del rango terapéutico pueden producir estados de confusión referidos como “delirio”, “psicosis” o “encefalopatía”, o raramente, disfunción cerebelar y/o atrofia cerebelar. De acuerdo a esto, al primer signo de toxicidad aguda, los niveles séricos deben ser verificados de inmediato. La reducción de dosis en la terapia con fenitoína está indicada si los niveles séricos son excesivos; si los síntomas persisten, se recomienda la terminación del tratamiento con fenitoína.

Nuevas reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas serias son descritas en este documento:

- Crisis convulsiva precipitada por retiro, estado epiléptico
- Ideación y comportamiento suicida
- Reacciones dermatológicas serias
- Reacción al medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés)/ Hipersensibilidad multiorgánica
- Hipersensibilidad
- Efectos cardiacos
- Angioedema
- Daño Hepático
- Complicaciones Hematopoyéticas
- Efectos en la Vitamina D y huesos
- Exacerbación de la Porfiria
- Teratogenicidad y otros daños a los recién nacidos
- Hiperglucemia

Las siguientes reacciones adversas asociadas con el uso de EPAMIN® XR fueron identificadas en los estudios clínicos o en los estudios poscomercialización. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente de una población de un tamaño incierto, no es posible siempre realizar una estimación confiable de su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Generales: Se han observado reacciones alérgicas en forma de erupción y en formas raramente más serias y DRESS. También se ha reportado anafilaxia.

También ha habido informes de engrosamiento de las características faciales, lupus eritematoso sistémico, periarteritis nodosa y anormalidades de inmunoglobulina.

Sistema Digestivo: Falla hepática aguda, hepatitis tóxica, daño hepático, náuseas, vómito, estreñimiento, agrandamiento de los labios e hiperplasia gingival.

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema Hematológico y Linfático: Se han reportado ocasionalmente complicaciones hematopoyéticas, algunas fatales, asociadas con la administración de fenitoína. Estas han incluido trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia con o sin supresión de la médula ósea. Aunque se ha presentado macrocitosis y anemia megaloblástica, estas condiciones usualmente responden a la terapia con ácido fólico. También se ha reportado linfadenopatía incluida hiperplasia benigna de nodo linfático,seudolinfoma, linfoma y enfermedad de Hodgkin.

Anormalidades en pruebas de laboratorio: La fenitoína puede disminuir las concentraciones séricas de la hormona tiroidea (T4 y T3), algunas veces con un incremento simultáneo en la hormona estimulante de la tiroides (TSH), pero usualmente en ausencia de hipotiroidismo clínico. La fenitoína también puede producir valores más bajos de lo normal en las pruebas de dexametasona o metirapona. La fenitoína puede causar niveles séricos aumentados de glucosa, fosfatasa alcalina, y gama glutamil transpeptidasa (GGT).

Sistema Nervioso: Las reacciones adversas más comunes en el tratamiento con fenitoína están relacionadas con este sistema y suelen estar vinculadas con las dosis. Las reacciones incluyen nistagmo, ataxia, dificultad para hablar, disminución de la coordinación, somnolencia y confusión mental. También se han observado mareo, vértigo, insomnio, nerviosismo transitorio, espasmos motores, parestesias y cefaleas. Se han reportado casos raros de discinesias inducidas por fenitoína, incluida corea, distonía, tremor y asterixis, similar a la inducida por fenotiacina y otros neurolépticos. Se ha reportado atrofia cerebelosa, y aparece más probablemente en los ajustes de niveles elevados de fenitoína y/o por uso de fenitoína a largo plazo.

Una polineuropatía predominantemente sensorial periférica se ha observado en pacientes que han recibido terapia prolongada con fenitoína.

Piel y Anexos: Las manifestaciones dermatológicas algunas veces acompañadas por fiebre incluyen erupciones escarlatatiniformes o morbiliformes. La erupción morbiliforme (similar al sarampión) es la más frecuente; otros tipos de dermatitis se observan más raramente. Otras formas más serias que pueden ser fatales incluyen dermatitis bullosa, exfoliativa o purpúrica, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. También se han reportado casos de hipertrichosis y urticaria.

Órganos de los Sentidos: Alteración del sentido del gusto incluida sabor metálico.

Urogenitales: Enfermedad de Peyronie

Nuevas interacciones

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones medicamentosas

La fenitoína se une extensamente a las proteínas plasmáticas séricas y está propensa a desplazamiento competitivo. La fenitoína se metaboliza por las enzimas hepáticas del citocromo P450, CYP2C9, CYP2C19 y son particularmente sensibles a interacciones medicamentosas inhibitorias debido a que están sujetas al metabolismo saturable. La inhibición del metabolismo puede producir aumentos significativos en las concentraciones circulantes de fenitoína y aumentar el riesgo de toxicidad al medicamento. Las determinaciones de las concentraciones séricas de fenitoína son especialmente útiles cuando se sospechan posibles interacciones medicamentosas.

La fenitoína es un inductor potente de enzimas metabolizantes de medicamentos.

Medicamentos que afectan la concentración de fenitoína:

La tabla 2 incluye las interacciones medicamentosas más comunes que afectan las concentraciones de fenitoína. Sin embargo, esta tabla no pretende ser inclusiva o completa. La información individual de prescripción de los medicamentos relevantes debe ser consultada.

La adición o retiro de estos agentes en pacientes en terapia con fenitoína puede requerir un ajuste de la dosis de fenitoína para obtener un resultado clínico óptimo.

Tabla 2: Medicamentos que afectan las concentraciones de Fenitoína

Agente interactúa	que	Ejemplos
Medicamentos que pueden incrementar los niveles séricos de fenitoína		
Antiepilépticos		Etosuximida, felbamato, oxcarbazepina, metsuximida, topiramato
Azoles		fluconazol, ketoconazol, itraconazol, miconazol, voriconazol
Agentes Antineoplásicos		Capecitabina, fluorouracilo
Antidepresivos		fluoxetina, fluvoxamina, sertralina
Agentes reductores del ácido gástrico		antagonistas de H ₂ (por ejemplo cimetidina) , omeprazol.
Sulfonamidas		sulfametizol, sulfafenazol, sulfadiazina, sulfametoxazol-trimetoprim),
Otros		consumo agudo de alcohol, amiodarona, cloranfenicol, clordiazepóxido, disulfiram, estrógenos, fluvastatina, isoniazida, metilfenidato, fenotiazinas, salicilatos, ticlopidina, tolbutamida, trazodona y warfarina.
Medicamentos que pueden disminuir los niveles séricos de fenitoína		

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Antiácidos^a	Carbonato de calcio, hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio Prevención o Manejo; Cuando sea posible, la fenitoína y estos productos no deben tomarse a la misma hora del día
antineoplásicos en combinación	Bleomicina, carboplatino, cisplatino, doxorubicina, metotrexato
Agentes antivirales	Fosamprenavir, nelfinavir, ritonavir
Medicamentos antiepilépticos	carbamazepina, vigabatrina.
Otros	Abuso crónico de alcohol, diazepam, diazóxido, ácido fólico, reserpina, rifampina, hierba de San Juan ^b , sucralfato, teofilina
Medicamentos que pueden aumentar o disminuir las concentraciones séricas de fenitoína	
Medicamentos antiepilepticos	Fenobarbital, valproato sódico, ácido valproico

^a Los antiácidos pueden afectar la absorción de la fenitoína

^b El potencial de inducción de la hierba de San Juan puede variar ampliamente basado en la preparación.

Medicamentos afectados por la fenitoína

La tabla 3 incluye las interacciones con medicamentos que son afectados por la fenitoína. Sin embargo, esta lista no es completa o integral. Se deben consultar los insertos de cada uno de los medicamentos por separado. La adición o retiro de la fenitoína durante la terapia concomitante con estos agentes puede requerir un ajuste de dosis de los agentes para alcanzar un resultado clínico óptimo.

Tabla 3: Medicamentos que son afectados por la Fenitoína

Agente interactúa	que	Ejemplos
Medicamentos cuya eficacia se deteriora por la fenitoína		
Azoles		fluconazol, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol
Agentes Antineoplásicos		Irinotecán, paclitaxel, teniposido
Delavirdina		La fenitoína puede reducir sustancialmente las concentraciones de delavirdina. Esto puede llevar a una pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia.
Agentes bloqueadores neuromusculares		Pancuronio, vecuronio, rocuronio y cisatracurio: La resistencia a la acción de bloqueo neuromuscular de los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes se ha presentado en pacientes a los que se les ha administrado de manera crónica fenitoína.

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Se desconoce si la fenitoína tiene el mismo efecto sobre los no polarizantes. Prevención o Manejo: Los pacientes deben ser monitoreados de cerca para una recuperación más rápida del bloqueo neuromuscular de lo esperado, y los requisitos de velocidad de infusión pueden ser mayores.
Warfarina	Se han reportado aumento y disminución de las respuestas PT/INR cuando la fenitoína se coadministra con warfarina.
Otros	Corticosteroides, doxiciclina, estrógenos, furosemida, anticonceptivos orales, paclitaxel, paroxetina, quinidina, rifampina, sertralina, teniposida, teofilina y vitamina D.
Medicamentos cuyo nivel se deteriora por la fenitoína	
Medicamentos antiepilépticos ^a	Carbamazepina, felbamato, lamotrigina, topiramato, oxcarbazepina
Agentes anti-lipídémicos	Atorvastatina, fluvastatina, simvastatina
Agentes antivirales	Efavirenz, lopinavir/ritonavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir. Fosamprenavir: la fenitoína cuando se administra con fosamprenavir solo puede disminuir la concentración de amprenavir, el metabolito activo. La fenitoína cuando se administra con la combinación de fosamprenavir y ritonavir puede aumentar la concentración de amprenavir.
Bloqueadores de canales de calcio	Nifedipino, nomidipino, nifedipino, verapamilo.
Otros	Albendazol (disminuye el metabolito activo), clorpropamida, clozapina, ciclosporina, digoxina, disopiramida, ácido fólico, metadona, mexiletina, praziquantel, quetiapina.

^a El efecto de la fenitoína en los niveles séricos de fenobarbital, ácido valproico y valproato sódico es impredecible.

Interacción con Medicamentos y Preparaciones de Alimentación Nutricionales/Enteral

Los reportes de la literatura sugieren que los pacientes que han recibido preparaciones de nutrición enteral y/o suplementos nutricionales relacionados tienen concentraciones plasmáticas de fenitoínas menores de lo esperado. Por tanto, se sugiere que la fenitoína no se debe administrar concomitantemente con una preparación de nutrición enteral. En estos pacientes podría ser necesario el monitoreo más frecuente de las concentraciones séricas de fenitoína.

Interacciones Medicamentosas o con Pruebas de Laboratorio

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Deberá tenerse cuidado cuando se utilizan métodos inmunoanalíticos para medir las concentraciones plasmáticas de fenitoína.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión LAB-0375-32 de Agosto de 2019 e IPP versión LAB-0375-32 de Agosto de 2019.

3.1.9.6. SIMBRINZA® SUSPENSION OFTALMICA

Expediente : 20075435
Radicado : 20191257049
Fecha : 20/12/2019
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada mL contiene 10 mg de Brinzolamida + 2 mg de Brimonidina Tartrato

Forma farmacéutica: Suspensión oftálmica

Indicaciones:

Disminución de la presión intraocular elevada en pacientes adultos con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular.

Contraindicaciones:

- hipersensibilidad al principio (s) activo(s) o a alguno de los excipientes, a las sulfamidas.
- pacientes que recibieron terapia con inhibidores de la monoaminoxidasa (mao).
- pacientes tratados con antidepresivos que afectan la transmisión noradrenérgica (por ejemplo, antidepresivos tricíclicos y mianserina).
- pacientes con insuficiencia renal grave.
- pacientes con acidosis hiperclorémica.
- recién nacidos y los lactantes menores de dos (2) años.

Precauciones y advertencias:

Cuando se usa oclusión nasolacrimal o cierre de los párpados por 2 minutos, el sistema de absorción es reducido. Esto puede resultar en una disminución de los eventos adversos y un incremento de la actividad local. para prevenir contaminación del gotero o del producto, deben tomarse las precauciones de no tocar los párpados, áreas alrededor u otras superficies con el gotero de producto. Los pacientes deben ser instruidos en mantener el frasco bien cerrado cuando no esté en uso. simbrinza® puede utilizarse concomitantemente con otros fármacos oftálmicos de uso tópico para bajar la presión

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



intraocular. Si se utiliza más de un fármaco por vía oftálmica, los medicamentos deben ser administrados con por lo menos 5 minutos de separación. Si se olvida una dosis, debe continuarse el tratamiento con la siguiente dosis según lo previsto. La dosis no debe exceder 1 gota en el ojo afectado (s) 3 veces al día.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

El medicamento no se debe inyectar. Los pacientes deben ser instruidos de no tragar simbrinza.- efectos oculares: simbrinza® no se ha estudiado en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho y no se recomienda su uso en estos pacientes. el posible papel de la brinzolamida sobre la función endotelial de la córnea no se ha investigado en pacientes con córneas alteradas (especialmente en pacientes con bajo recuento de células endoteliales). Específicamente, los pacientes que llevaba lentes de contacto no se han estudiado y un seguimiento cuidadoso de estos pacientes cuando se usa brinzolamida es recomendable, debido a que los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden afectar la hidratación corneal, el uso de lentes de contacto podría aumentar el riesgo para la córnea. Se recomienda el monitoreo cuidadoso de los pacientes con córneas alteradas, como pacientes con diabetes mellitus o distrofias corneales. Simbrinza® puede ser utilizado mientras se usan lentes de contacto, siempre y cuando se haga un cuidadoso control. -efectos sistémicos: simbrinza contiene brinzolamida, una sulfonamida inhibidora de la anhidrasa carbónica y aunque se administra por vía tópica, se absorbe sistémicamente. Los mismos tipos de reacciones adversas atribuibles a sulfonamidas pueden ocurrir con la administración tópica. Si aparecen signos de reacciones graves o de hipersensibilidad, el uso de este medicamento debe interrumpirse. -trastornos cardíacos: después de la administración de simbrinza®, se observaron pequeñas disminuciones en la presión arterial en algunos pacientes. Se recomienda tener precaución al utilizar medicamentos como los antihipertensivos y/o glucósidos cardíacos concomitantemente con simbrinza® o en pacientes con enfermedad cardiovascular descontrolada, grave o inestable y descontrolada. Simbrinza debe utilizarse con precaución en pacientes con depresión, insuficiencia cerebral o coronaria, fenómeno de raynaud, hipotensión ortostática o tromboangeítis obliterante. - alteraciones ácido / base: alteraciones ácido - base se han reportado con los inhibidores de la anhidrasa carbónica por vía oral. Simbrinza contiene brinzolamida, un inhibidor de la anhidrasa carbónica, y aunque se administra tópicamente, es absorbido sistémicamente. Los mismos tipos de reacciones adversas que se han atribuido a los inhibidores carbónica por vía oral (es decir, perturbaciones ácido-base) pueden ocurrir con la administración tópica. utilizar con precaución en pacientes con riesgo de insuficiencia renal debido al posible riesgo de acidosis metabólica. Simbrinza® está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave.- insuficiencia hepática: simbrinza no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática y por lo tanto no se recomienda en estos pacientes. -estado de alerta mental: los inhibidores de la anhidrasa carbónica orales pueden afectar la capacidad para realizar tareas que requieran estar alerta mental y/o coordinación física en pacientes de edad avanzada. Simbrinza® se absorbe sistémicamente y por lo tanto esto puede ocurrir con la administración tópica. - el tratamiento concomitante: hay un potencial de efecto aditivo sobre los efectos sistémicos conocidos de la inhibición de la anhidrasa carbónica en los

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes que reciben un inhibidor de la anhidrasa carbónica por vía oral y simbrinza®. La administración concomitante de simbrinza® y los inhibidores de la anhidrasa carbónica por vía oral no se ha estudiado y no se recomienda. el uso concomitante de salicilatos (por ejemplo, aspirina) con simbrinza® no es recomendado especialmente con altas dosis (> 1 g al día), ya que puede conducir a la disminución de la eficacia del salicilato, toxicidad en el SNC, acidosis metabólica y otras reacciones adversas. -cloruro de benzalconio: simbrinza® contiene cloruro de benzalconio que puede causar irritación ocular y se sabe que altera el color de los lentes de contacto blandos. Lentes de contacto blandos se debe evitar. Los pacientes deben ser instruidos para eliminar lentes de contacto antes de la aplicación de simbrinza® y esperar al menos 15 minutos antes de la reinserción. también se ha reportado que el cloruro de benzalconio causa queratopatía punteada y/o queratopatía ulcerativa tóxica. Se requiere monitoreo cercano con el uso frecuente o prolongado. - población pediátrica: la seguridad y eficacia de simbrinza® en niños y adolescentes de entre 2 y 17 años no ha sido establecida y su uso no está recomendado en niños o adolescentes. -embarazo: no existe o hay cantidad limitada de datos sobre el uso de simbrinza® en mujeres embarazadas. Brinzolamida fue teratogénica en ratas, pero no en conejos, tras la administración sistémica. Los estudios en animales con brimonidina oral, no muestran efectos dañinos directos sobre la toxicidad reproductiva. En estudios con animales, la brimonidina cruzó la placenta y entró en la circulación fetal en una medida limitada. Simbrinza® no es recomendable durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

Lactancia:

Se desconoce si simbrinza® tópica se excreta en la leche humana. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han demostrado que tras la administración oral, mínimos niveles de brinzolamida se excretan en la leche materna. La brimonidina administrada oralmente se excreta en la leche materna. Simbrinza no debe ser utilizado por mujeres lactantes. - fertilidad: los datos preclínicos no muestran ningún efecto de brinzolamida o brimonidina sobre la fertilidad. No hay datos sobre el efecto de la administración ocular tópica de simbrinza sobre la fertilidad humana. - efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: simbrinza® tiene una pequeña influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Visión borrosa transitoria y otras alteraciones visuales pueden afectar la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Si hay visión borrosa durante la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar máquinas. Los inhibidores de la anhidrasa carbónica orales, pueden afectar la capacidad de los pacientes de edad avanzada para realizar tareas que requieren el estado de alerta mental y/o coordinación física. El componente brimonidina de simbrinza® puede causar fatiga y/o somnolencia, que puede poner en peligro la capacidad para conducir o manejar maquinaria.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión 2019-PSB/GLC-1047-s del 22 marzo de 2019
- Información para Prescribir Versión 2019-PSB/GLC-1047-s del 22 marzo de 2019
- Declaración sucinta v 1.1- 2019-PSB/GLC-1047-s

Nueva dosificación

Posología y forma de administración

Posología

Uso en adultos, incluidos pacientes de edad avanzada:

La dosis recomendada es de una gota de SIMBRINZA dos veces al día en el ojo(s) afectado(s).

Dosis olvidada

Si se olvida una dosis, se debe continuar el tratamiento con la siguiente dosis que estaba prevista.

Insuficiencia hepática y/o renal

No se ha estudiado el tratamiento con SIMBRINZA en pacientes con insuficiencia hepática por lo que se recomienda precaución en estos pacientes.

No se ha estudiado el tratamiento con SIMBRINZA en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) ni en pacientes con acidosis hiperclorémica. Como el componente de SIMBRINZA, la brinzolamida y su principal metabolito se excretan principalmente por vía renal, SIMBRINZA está contraindicado en estos pacientes.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de SIMBRINZA en niños y adolescentes de 2 a 17 años de edad. No se dispone de datos.

SIMBRINZA está contraindicado en recién nacidos y lactantes menores de 2 años de edad para la reducción de la presión intraocular (PIO) elevada con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular en los que la monoterapia produce una reducción insuficiente de la PIO por motivos de seguridad.

Forma de administración

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vía oftálmica.

Se debe indicar a los pacientes que agiten bien el frasco antes de utilizarlo.

Después de la instilación es recomendable cerrar suavemente los ojos y ocluir el conducto nasolagrimal durante 2 minutos para reducir la absorción sistémica. De este modo se puede conseguir una disminución de los efectos adversos sistémicos y un aumento de la actividad local.

Para evitar una posible contaminación de la punta del cuentagotas y de la suspensión, se debe tener la precaución de no tocar los párpados, áreas circundantes ni otras superficies con la punta del frasco. Indique a los pacientes que se debe mantener el frasco bien cerrado cuando no se utilice.

SIMBRINZA se puede utilizar concomitantemente con otros medicamentos oftálmicos para reducir la presión intraocular. Si se emplea más de un medicamento por vía oftálmica, las aplicaciones de los medicamentos se deben espaciar al menos 5 minutos.

Sobredosis

Si se produce una sobredosis con SIMBRINZA, el tratamiento debe ser sintomático y de mantenimiento. Se debe mantener las vías respiratorias del paciente despejadas.

Debido a uno de los componentes de SIMBRINZA, la brinzolamida, puede aparecer desequilibrio electrolítico, desarrollo de un estado acidótico y posibles efectos sobre el sistema nervioso. Se deben monitorizar los niveles séricos de electrolitos (especialmente potasio) y el pH sanguíneo.

En adultos, hay información muy limitada respecto a la ingestión accidental de uno de los componentes de SIMBRINZA, la brimonidina. La única reacción adversa notificada hasta la fecha fue hipotensión. Se notificó que el episodio hipotensivo fue seguido por hipertensión de rebote.

Se ha descrito que sobredosis orales de otros agonistas alfa-2 causan síntomas tales como hipotensión, astenia, vómitos, letargo, sedación, bradicardia, arritmias, miosis, apnea, hipotonía, hipotermia, depresión respiratoria y convulsiones.

Población pediátrica

Se han notificado reacciones adversas graves en sujetos pediátricos después de la ingestión accidental con uno de los componentes de SIMBRINZA, la brimonidina. Los sujetos experimentaron síntomas típicos de depresión del SNC, coma temporal o bajo nivel de conciencia, letargo, somnolencia, hipotonía, bradicardia, hipotermia, palidez, depresión respiratoria y apnea, y requirieron el ingreso en cuidados intensivos con

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



intubación cuando procedía. Se notificó que todos los sujetos se recuperaron totalmente, generalmente dentro de las siguientes 6-24 horas

Nuevas contraindicaciones

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
- Hipersensibilidad a las sulfonamidas.
- Pacientes tratados con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO).
- Pacientes tratados con antidepresivos que afectan la transmisión noradrenérgica (p.ej. antidepresivos tricíclicos y mianserina).
- Pacientes con insuficiencia renal grave
- Pacientes con acidosis hiperclorémica.
- Neonatos y niños menores de 2 años de edad

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Este medicamento no se debe inyectar. Se debe indicar a los pacientes que no ingieran SIMBRINZA.

Efectos oculares

No se ha estudiado la administración de SIMBRINZA en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, por lo que no se recomienda su utilización en estos pacientes.

No se ha establecido el posible efecto de la brinzolamida sobre la función del endotelio corneal en pacientes con córneas alteradas (especialmente en pacientes con recuento de células endoteliales bajo). En particular, no se han estudiado pacientes portadores de lentes de contacto por lo que se recomienda un seguimiento cuidadoso de estos pacientes cuando utilicen brinzolamida, ya que los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden afectar la hidratación corneal y el uso de lentes de contacto podría aumentar el riesgo corneal (para más instrucciones sobre el uso lentes de contacto, ver “Cloruro de benzalconio”). Se recomienda monitorización estricta en pacientes con córneas alteradas, tales como pacientes con diabetes mellitus o distrofias corneales.

El tartrato de brimonidina puede producir reacciones alérgicas oculares. Si se observan reacciones alérgicas, se debe suspender el tratamiento. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad ocular retardada con tartrato de brimonidina, en algunos casos asociadas a un aumento de la PIO.

No se han estudiado los efectos potenciales después de la finalización del tratamiento con SIMBRINZA. Aunque no se ha estudiado la duración del efecto de disminución de la PIO

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de SIMBRINZA, es de esperar que el efecto de disminución de la PIO de la brinzolamida se mantenga durante 5-7 días. El efecto de disminución de la PIO de brimonidina puede ser más prolongado.

Efectos sistémicos

SIMBRINZA contiene brinzolamida, una sulfonamida inhibidora de la anhidrasa carbónica que, aunque se administra por vía oftálmica, se absorbe a nivel sistémico. Tras administración oftálmica, pueden aparecer las mismas reacciones adversas que las atribuidas a las sulfonamidas. En caso de que aparezcan signos de reacciones graves o de hipersensibilidad, se debe interrumpir el uso de este medicamento.

Trastornos cardíacos

En algunos pacientes se observaron pequeños descensos de la presión sanguínea después de la administración de SIMBRINZA. Se recomienda precaución cuando se utiliza concomitantemente con SIMBRINZA medicamentos tales como antihipertensivos y/o glucósidos cardíacos o en pacientes con enfermedad cardiovascular grave o inestable y no controlada.

SIMBRINZA se debe utilizar con precaución en pacientes con depresión, insuficiencia cerebral o coronaria, fenómeno de Raynaud, hipotensión ortostática o tromboangeítis obliterante.

Trastornos ácido/base

Se han notificado trastornos ácido-base con inhibidores de la anhidrasa carbónica por vía oral. SIMBRINZA contiene brinzolamida, un inhibidor de la anhidrasa carbónica que, aunque se administra vía oftálmica, se absorbe a nivel sistémico. Tras administración oftálmica, pueden aparecer las mismas reacciones adversas que las atribuidas a los inhibidores carbónicos orales (p.ej. trastornos ácido-base).

SIMBRINZA se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo de insuficiencia renal debido al posible riesgo de acidosis metabólica. SIMBRINZA está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado el tratamiento con SIMBRINZA en pacientes con insuficiencia hepática por lo que se recomienda precaución en estos pacientes.

Estado de alerta mental

En pacientes de edad avanzada, los inhibidores de la anhidrasa carbónica orales pueden empeorar la capacidad para realizar tareas que requieran alerta mental y/o coordinación

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



física. Puesto que SIMBRINZA se absorbe sistémicamente, estos efectos se pueden presentar tras su administración oftálmica.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de SIMBRINZA en niños y adolescentes de 2 a 17 años de edad. En recién nacidos y lactantes que recibieron colirio de brimonidina como parte de tratamiento médico para el glaucoma congénito, se han notificado síntomas de sobredosis de brimonidina (que incluye pérdida de consciencia, hipotensión, hipotonía, bradicardia, hipotermia, cianosis y apnea). Por lo que, SIMBRINZA está contraindicado en niños menores de 2 años de edad.

No se recomienda el tratamiento en niños de 2 años y mayores (en especial en aquellos de edad comprendida entre 2-7 años y/o que pesen <20 kg) debido a los potenciales efectos adversos sobre el sistema nervioso central.

Cloruro de benzalconio

SIMBRINZA contiene cloruro de benzalconio que puede producir irritación y se sabe que altera el color de las lentes de contacto blandas. Evitar el contacto con las lentes de contacto blandas. Se debe instruir a los pacientes para que se retiren las lentes de contacto antes de la aplicación de SIMBRINZA y esperen al menos 15 minutos después de la instilación de la dosis antes de volver a colocarlas.

Se ha notificado que el cloruro de benzalconio puede causar irritación ocular, síntomas de ojo seco y puede afectar a la película lacrimal y a la superficie de la córnea. Debe utilizarse con precaución en pacientes con ojo seco y en pacientes en los que la córnea pueda estar afectada. Se debe vigilar a los pacientes en caso de uso prolongado.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay o hay una cantidad limitada de datos sobre el uso de Simbrinza Suspensión Oftálmica en mujeres embarazadas. La brinzolamida no fue teratogénica en ratas y conejos después de la administración sistémica. Los estudios en animales con brimonidina oral no indican efectos dañinos directos con respecto a la toxicidad reproductiva. En estudios con animales, la brimonidina cruzó la placenta y entró en la circulación fetal en un grado limitado. Simbrinza Suspensión Oftálmica no es recomendable durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si SIMBRINZA oftálmica se excreta en la leche materna. Los datos

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



farmacodinámicos/ toxicológicos disponibles en animales muestran que tras administración oral, se excretan niveles mínimos de brinzolamida en la leche materna. La brimonidina se excreta en la leche materna tras administración oral. No se debe utilizar SIMBRINZA en madres en periodo de lactancia. Fertilidad Datos no clínicos no muestran ningún efecto de la brinzolamida ni de la brimonidina sobre la fertilidad. No se dispone de datos sobre el efecto de la administración oftálmica de SIMBRINZA en la fertilidad humana.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de SIMBRINZA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada.

SIMBRINZA puede producir mareo, fatiga y/o somnolencia que pueden afectar la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

La visión borrosa transitoria y otras alteraciones visuales pueden afectar la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Si aparece visión borrosa durante la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar máquinas.

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica vía oral pueden empeorar la capacidad de pacientes de edad avanzada para realizar tareas que requieran alerta mental y/o coordinación física.

Nuevas reacciones adversas

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes en ensayos clínicos con SIMBRINZA, administrado dos veces al día, fueron hiperemia ocular y reacciones de tipo alérgico ocular, que ocurrieron aproximadamente en el 6-7% de los pacientes y disgeusia (sabor amargo o extraño en la boca después de la instilación) que ocurrió aproximadamente en el 3% de los pacientes.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se han notificado durante estudios clínicos con SIMBRINZA administrado dos veces al día y durante estudios clínicos y vigilancia poscomercialización con los componentes por separado, brinzolamida y brimonidina. Se clasifican de acuerdo con el siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad, dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes: nasofaringitis ² , faringitis ² , sinusitis ² No conocida: rinitis ²
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes: recuento de hematíes disminuido ² , cloruro en sangre elevado ²
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes: hipersensibilidad ³
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes: apatía ² , depresión ^{2,3} , estado de ánimo deprimido ² , insomnio ¹ , libido disminuida ² , pesadillas ² , nerviosismo ²
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: somnolencia ¹ , mareo ³ , disgeusia ¹ Poco frecuentes: cefalea ¹ disfunción motora ² , amnesia ² , alteración de la memoria ² , parestesia ² Muy raras: síncope ³ No conocida: temblor ² , hipoestesia ² , ageusia ²

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos oculares	Frecuentes: alergia ocular¹, queratitis¹, dolor ocular¹, molestia ocular¹, visión borrosa¹, visión anormal³, hiperemia ocular¹, palidez conjuntival³ Poco frecuentes: erosión corneal¹, edema corneal², blefaritis¹, depósitos corneales (precipitado querático)¹, trastorno conjuntival (papilar)¹, fotofobia¹, fotopsia², hinchazón ocular², edema palpebral¹, edema conjuntival¹, ojo seco¹, secreción ocular¹, agudeza visual disminuida², lagrimeo aumentado¹, pterigión², eritema del párpado¹, meibomitis², diplopia², deslumbramiento², hipoestesia ocular², pigmentación de esclerótica², quiste subconjuntival², sensación anormal en el ojo¹, astenopía¹ Muy raras: uveítis³, miosis³ No conocida: alteraciones visuales², madarosis²
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes: vértigo ¹ , acúfenos ²
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes: distrés cardiorrespiratorio ² , angina de pecho ² , arritmia ³ , palpitaciones ^{2,3} , frecuencia cardíaca irregular ² , bradicardia ^{2,3} , taquicardia ³
Trastornos vasculares	Poco frecuentes: hipotensión ¹ Muy raras: hipertensión ³
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes: disnea², hiperactividad bronquial², dolor faringolaríngeo², garganta seca¹, tos², epistaxis², congestión del tracto respiratorio superior², congestión nasal¹, rinorrea², irritación de garganta², sequedad nasal¹, goteo postnasal¹, estornudos² No conocida: asma²

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos gastrointestinales	Frecuentes: boca seca ¹ Poco frecuentes: dyspepsia ¹ , esofagitis ² , molestia abdominal ¹ , diarrea ² , vómitos ² , náuseas ² , movimientos intestinales frecuentes ² , flatulencia ² , hipoestesia oral ² , paraestesia oral ¹
Trastornos hepatobiliares	No conocida: anomalías en las pruebas de la función hepática ²
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes: dermatitis de contacto ¹ , urticaria ² , erupción ² , erupción maculopapular ² , prurito generalizado ² , alopecia ² , adelgazamiento de la piel ² No conocida: edema de cara ³ , dermatitis ^{2,3} , eritema ^{2,3}
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes: dolor de espalda ² , espasmos musculares ² , mialgia ² No conocida: artralgia ² , dolor de extremidades ²
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes: dolor renal ² No conocida: polaquiuria ²
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes: disfunción eréctil ²
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes: dolor ² , dolor torácico ² , sensación anormal ² , sensación de inquietud ² , irritabilidad ² , residuo de medicamento ¹ No conocida: dolor torácico ² , edema periférico ^{2,3}
¹ reacción adversa observada con SIMBRINZA ² reacción adversa adicional observada con monoterapia de brinzolamida ³ reacción adversa adicional observada con monoterapia de brimonidina	

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La reacción adversa sistémica notificada con más frecuencia relacionada con el uso de SIMBRINZA fue disgeusia (3,4%). Posiblemente está causada por el paso del colirio a la nasofaringe a través del conducto nasolagrimal y se atribuye principalmente a la brinzolamida, componente de SIMBRINZA. La incidencia de este efecto se puede reducir con la oclusión nasolagrimal o cerrando los ojos suavemente.

SIMBRINZA contiene brinzolamida, una sulfonamida inhibidora de la anhidrasa carbónica con absorción sistémica. Los inhibidores de la anhidrasa carbónica sistémicos en general se asocian a efectos gastrointestinales, del sistema nervioso, hematológicos, renales y metabólicos. Tras administración oftálmica, pueden aparecer las mismas reacciones adversas que las atribuidas a los inhibidores de la anhidrasa carbónica orales.

Las reacciones adversas más frecuentes relacionadas con uno de los componentes de SIMBRINZA, la brimonidina, incluyeron reacciones de tipo alergia ocular, fatiga y/o somnolencia, y boca seca. El uso de brimonidina se ha relacionado con mínimos descensos en la presión sanguínea. Algunos pacientes a los que se les administró SIMBRINZA experimentaron descensos de la presión sanguínea similares a los observados con el uso de brimonidina como monoterapia.

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios específicos de interacción farmacológica con SIMBRINZA.

SIMBRINZA está contraindicado en pacientes tratados con inhibidores de la monoaminooxidasa y en pacientes tratados con antidepresivos que afecten la transmisión noradrenérgica (p.ej. antidepresivos tricíclicos y mianserina). Los antidepresivos tricíclicos pueden bloquear la respuesta hipotensora ocular de SIMBRINZA.

Se recomienda precaución cuando se administra junto con depresores del SNC (p.ej. alcohol, barbitúricos, opiáceos, sedantes o anestésicos) debido a la posibilidad de aparición de un efecto aditivo o de potenciación.

No se dispone de datos sobre el nivel de catecolaminas circulantes después de la administración de SIMBRINZA. No obstante, se recomienda precaución en pacientes tratados con medicamentos que afecten al metabolismo y a la recaptación de aminas circulantes (p.ej. clorpromazina, metilfenidato, reserpina, inhibidores de la recaptación de la serotonina-norepinefrina).

La clase de fármacos agonistas alfa adrenérgicos (p.ej. tartrato de brimonidina) puede reducir el pulso y la presión sanguínea. En algunos pacientes se observaron pequeños descensos de la presión sanguínea después de la administración de SIMBRINZA. Se recomienda precaución cuando se utiliza concomitantemente con SIMBRINZA medicamentos tales como antihipertensivos y/o glucósidos cardíacos.

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se recomienda precaución cuando se inicie (o modifique la dosis) de medicamentos sistémicos administrados de forma concomitante (con independencia de la forma farmacéutica), que puedan interaccionar con agonistas α -adrenérgicos o interferir con su actividad, es decir, agonistas o antagonistas de receptores adrenérgicos (p.ej. isoprenalina, prazosina).

La brinzolamida es un inhibidor de la anhidrasa carbónica que aunque se administra por vía oftálmica, se absorbe a nivel sistémico. Se han notificado trastornos ácido-base con inhibidores de la anhidrasa carbónica orales. Se debe tener en cuenta la posibilidad de interacciones en pacientes tratados con SIMBRINZA.

En pacientes tratados con un inhibidor de la anhidrasa carbónica oral y brinzolamida oftálmica, existe un potencial de un efecto aditivo sobre los efectos sistémicos conocidos de inhibición de la anhidrasa carbónica. No se recomienda la administración concomitante de SIMBRINZA e inhibidores de la anhidrasa carbónica orales.

Los isoenzimas del citocromo P-450 responsables del metabolismo de brinzolamida son CYP3A4 (principal), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C9. Es de esperar que inhibidores del CYP3A4 como ketoconazol, itraconazol, clotrimazol, ritonavir y troleandomicina inhiban el metabolismo de brinzolamida debido al CYP3A4. Se aconseja precaución si se administran inhibidores del CYP3A4 de forma concomitante. Sin embargo, dado que la principal vía de eliminación es la renal, es poco probable que se produzca acumulación de brinzolamida. La brinzolamida no es un inhibidor de los isoenzimas del citocromo P-450.

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto Versión 2019-PSB/GLC-1047-s del 22 marzo de 2019**
- **Información para Prescribir Versión 2019-PSB/GLC-1047-s del 22 marzo de 2019**
- **Declaración sucinta v 1.1- 2019-PSB/GLC-1047-s**

Nueva dosificación

Posología y forma de administración

Posología

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Uso en adultos, incluidos pacientes de edad avanzada:

La dosis recomendada es de una gota de SIMBRINZA dos veces al día en el ojo(s) afectado(s).

Dosis olvidada

Si se olvida una dosis, se debe continuar el tratamiento con la siguiente dosis que estaba prevista.

Insuficiencia hepática y/o renal

No se ha estudiado el tratamiento con SIMBRINZA en pacientes con insuficiencia hepática por lo que se recomienda precaución en estos pacientes.

No se ha estudiado el tratamiento con SIMBRINZA en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) ni en pacientes con acidosis hiperclorémica. Como el componente de SIMBRINZA, la brinzolamida y su principal metabolito se excretan principalmente por vía renal, SIMBRINZA está contraindicado en estos pacientes.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de SIMBRINZA en niños y adolescentes de 2 a 17 años de edad. No se dispone de datos.

SIMBRINZA está contraindicado en recién nacidos y lactantes menores de 2 años de edad para la reducción de la presión intraocular (PIO) elevada con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular en los que la monoterapia produce una reducción insuficiente de la PIO por motivos de seguridad.

Forma de administración

Vía oftálmica.

Se debe indicar a los pacientes que agiten bien el frasco antes de utilizarlo.

Después de la instilación es recomendable cerrar suavemente los ojos y ocluir el conducto nasolagrimal durante 2 minutos para reducir la absorción sistémica. De este modo se puede conseguir una disminución de los efectos adversos sistémicos y un aumento de la actividad local.

Para evitar una posible contaminación de la punta del cuentagotas y de la suspensión, se debe tener la precaución de no tocar los párpados, áreas

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



circundantes ni otras superficies con la punta del frasco. Indique a los pacientes que se debe mantener el frasco bien cerrado cuando no se utilice.

SIMBRINZA se puede utilizar concomitantemente con otros medicamentos oftálmicos para reducir la presión intraocular. Si se emplea más de un medicamento por vía oftálmica, las aplicaciones de los medicamentos se deben espaciar al menos 5 minutos.

Sobredosis

Si se produce una sobredosis con **SIMBRINZA**, el tratamiento debe ser sintomático y de mantenimiento. Se debe mantener las vías respiratorias del paciente despejadas.

Debido a uno de los componentes de **SIMBRINZA**, la brinzolamida, puede aparecer desequilibrio electrolítico, desarrollo de un estado acidótico y posibles efectos sobre el sistema nervioso. Se deben monitorizar los niveles séricos de electrolitos (especialmente potasio) y el pH sanguíneo.

En adultos, hay información muy limitada respecto a la ingestión accidental de uno de los componentes de **SIMBRINZA**, la brimonidina. La única reacción adversa notificada hasta la fecha fue hipotensión. Se notificó que el episodio hipotensivo fue seguido por hipertensión de rebote.

Se ha descrito que sobredosis orales de otros agonistas alfa-2 causan síntomas tales como hipotensión, astenia, vómitos, letargo, sedación, bradicardia, arritmias, miosis, apnea, hipotonía, hipotermia, depresión respiratoria y convulsiones.

Población pediátrica

Se han notificado reacciones adversas graves en sujetos pediátricos después de la ingestión accidental con uno de los componentes de **SIMBRINZA**, la brimonidina. Los sujetos experimentaron síntomas típicos de depresión del SNC, coma temporal o bajo nivel de conciencia, letargo, somnolencia, hipotonía, bradicardia, hipotermia, palidez, depresión respiratoria y apnea, y requirieron el ingreso en cuidados intensivos con intubación cuando procedía. Se notificó que todos los sujetos se recuperaron totalmente, generalmente dentro de las siguientes 6-24 horas

Nuevas contraindicaciones

Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.**
- **Hipersensibilidad a las sulfonamidas.**
- **Pacientes tratados con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO).**

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Pacientes tratados con antidepresivos que afectan la transmisión noradrenérgica (p.ej. antidepresivos tricíclicos y mianserina).
- Pacientes con insuficiencia renal grave
- Pacientes con acidosis hiperclorémica.
- Neonatos y niños menores de 2 años de edad

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Este medicamento no se debe inyectar. Se debe indicar a los pacientes que no ingieran SIMBRINZA.

Efectos oculares

No se ha estudiado la administración de SIMBRINZA en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, por lo que no se recomienda su utilización en estos pacientes.

No se ha establecido el posible efecto de la brinzolamida sobre la función del endotelio corneal en pacientes con córneas alteradas (especialmente en pacientes con recuento de células endoteliales bajo). En particular, no se han estudiado pacientes portadores de lentes de contacto por lo que se recomienda un seguimiento cuidadoso de estos pacientes cuando utilicen brinzolamida, ya que los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden afectar la hidratación corneal y el uso de lentes de contacto podría aumentar el riesgo corneal (para más instrucciones sobre el uso lentes de contacto, ver “Cloruro de benzalconio”). Se recomienda monitorización estricta en pacientes con córneas alteradas, tales como pacientes con diabetes mellitus o distrofias corneales.

El tartrato de brimonidina puede producir reacciones alérgicas oculares. Si se observan reacciones alérgicas, se debe suspender el tratamiento. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad ocular retardada con tartrato de brimonidina, en algunos casos asociadas a un aumento de la PIO.

No se han estudiado los efectos potenciales después de la finalización del tratamiento con SIMBRINZA. Aunque no se ha estudiado la duración del efecto de disminución de la PIO de SIMBRINZA, es de esperar que el efecto de disminución de la PIO de la brinzolamida se mantenga durante 5-7 días. El efecto de disminución de la PIO de brimonidina puede ser más prolongado.

Efectos sistémicos

SIMBRINZA contiene brinzolamida, una sulfonamida inhibidora de la anhidrasa carbónica que, aunque se administra por vía oftálmica, se absorbe a nivel sistémico. Tras administración oftálmica, pueden aparecer las mismas reacciones

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



adversas que las atribuidas a las sulfonamidas. En caso de que aparezcan signos de reacciones graves o de hipersensibilidad, se debe interrumpir el uso de este medicamento.

Trastornos cardíacos

En algunos pacientes se observaron pequeños descensos de la presión sanguínea después de la administración de SIMBRINZA. Se recomienda precaución cuando se utiliza concomitantemente con SIMBRINZA medicamentos tales como antihipertensivos y/o glucósidos cardíacos o en pacientes con enfermedad cardiovascular grave o inestable y no controlada.

SIMBRINZA se debe utilizar con precaución en pacientes con depresión, insuficiencia cerebral o coronaria, fenómeno de Raynaud, hipotensión ortostática o tromboangeítis obliterante.

Trastornos ácido/base

Se han notificado trastornos ácido-base con inhibidores de la anhidrasa carbónica por vía oral. SIMBRINZA contiene brinzolamida, un inhibidor de la anhidrasa carbónica que, aunque se administra vía oftálmica, se absorbe a nivel sistémico. Tras administración oftálmica, pueden aparecer las mismas reacciones adversas que las atribuidas a los inhibidores carbónicos orales (p.ej. trastornos ácido-base).

SIMBRINZA se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo de insuficiencia renal debido al posible riesgo de acidosis metabólica. SIMBRINZA está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado el tratamiento con SIMBRINZA en pacientes con insuficiencia hepática por lo que se recomienda precaución en estos pacientes.

Estado de alerta mental

En pacientes de edad avanzada, los inhibidores de la anhidrasa carbónica orales pueden empeorar la capacidad para realizar tareas que requieran alerta mental y/o coordinación física. Puesto que SIMBRINZA se absorbe sistémicamente, estos efectos se pueden presentar tras su administración oftálmica.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de SIMBRINZA en niños y adolescentes de 2 a 17 años de edad. En recién nacidos y lactantes que recibieron colirio de brimonidina como parte de tratamiento médico para el glaucoma congénito, se han

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



notificado síntomas de sobredosis de brimonidina (que incluye pérdida de consciencia, hipotensión, hipotonía, bradicardia, hipotermia, cianosis y apnea). Por lo que, SIMBRINZA está contraindicado en niños menores de 2 años de edad.

No se recomienda el tratamiento en niños de 2 años y mayores (en especial en aquellos de edad comprendida entre 2-7 años y/o que pesen <20 kg) debido a los potenciales efectos adversos sobre el sistema nervioso central.

Cloruro de benzalconio

SIMBRINZA contiene cloruro de benzalconio que puede producir irritación y se sabe que altera el color de las lentes de contacto blandas. Evitar el contacto con las lentes de contacto blandas. Se debe instruir a los pacientes para que se retiren las lentes de contacto antes de la aplicación de SIMBRINZA y esperen al menos 15 minutos después de la instilación de la dosis antes de volver a colocarlas.

Se ha notificado que el cloruro de benzalconio puede causar irritación ocular, síntomas de ojo seco y puede afectar a la película lacrimal y a la superficie de la córnea. Debe utilizarse con precaución en pacientes con ojo seco y en pacientes en los que la córnea pueda estar afectada. Se debe vigilar a los pacientes en caso de uso prolongado.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay o hay una cantidad limitada de datos sobre el uso de Simbrinza Suspensión Oftálmica en mujeres embarazadas. La brinzolamida no fue teratogénica en ratas y conejos después de la administración sistémica. Los estudios en animales con brimonidina oral no indican efectos dañinos directos con respecto a la toxicidad reproductiva. En estudios con animales, la brimonidina cruzó la placenta y entró en la circulación fetal en un grado limitado. Simbrinza Suspensión Oftálmica no es recomendable durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si SIMBRINZA oftálmica se excreta en la leche materna. Los datos farmacodinámicos/ toxicológicos disponibles en animales muestran que tras administración oral, se excretan niveles mínimos de brinzolamida en la leche materna. La brimonidina se excreta en la leche materna tras administración oral. No se debe utilizar SIMBRINZA en madres en periodo de lactancia. Fertilidad Datos no clínicos no muestran ningún efecto de la brinzolamida ni de la brimonidina sobre la fertilidad. No se dispone de datos sobre el efecto de la administración oftálmica de SIMBRINZA en la fertilidad humana.

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de SIMBRINZA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada.

SIMBRINZA puede producir mareo, fatiga y/o somnolencia que pueden afectar la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

La visión borrosa transitoria y otras alteraciones visuales pueden afectar la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Si aparece visión borrosa durante la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar máquinas.

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica vía oral pueden empeorar la capacidad de pacientes de edad avanzada para realizar tareas que requieran alerta mental y/o coordinación física.

Nuevas reacciones adversas

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes en ensayos clínicos con SIMBRINZA, administrado dos veces al día, fueron hiperemia ocular y reacciones de tipo alérgico ocular, que ocurrieron aproximadamente en el 6-7% de los pacientes y disgeusia (sabor amargo o extraño en la boca después de la instilación) que ocurrió aproximadamente en el 3% de los pacientes.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se han notificado durante estudios clínicos con SIMBRINZA administrado dos veces al día y durante estudios clínicos y vigilancia poscomercialización con los componentes por separado, brinzolamida y brimonidina. Se clasifican de acuerdo con el siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad, dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas
-------------------------------------	---------------------

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes: nasofaringitis ² , faringitis ² , sinusitis ² No conocida: rinitis ²
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes: recuento de hematíes disminuido ² , cloruro en sangre elevado ²
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes: hipersensibilidad ³
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes: apatía ² , depresión ^{2,3} , estado de ánimo deprimido ² , insomnio ¹ , libido disminuida ² , pesadillas ² , nerviosismo ²
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: somnolencia ¹ , mareo ³ , disgeusia ¹ Poco frecuentes: cefalea ¹ disfunción motora ² , amnesia ² , alteración de la memoria ² , parestesia ² Muy raras: síncope ³ No conocida: temblor ² , hipoestesia ² , ageusia ²

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos oculares	Frecuentes: alergia ocular¹, queratitis¹, dolor ocular¹, molestia ocular¹, visión borrosa¹, visión anormal³, hiperemia ocular¹, palidez conjuntival³ Poco frecuentes: erosión corneal¹, edema corneal², blefaritis¹, depósitos corneales (precipitado querático)¹, trastorno conjuntival (papilar)¹, fotofobia¹, fotopsia², hinchazón ocular², edema palpebral¹, edema conjuntival¹, ojo seco¹, secreción ocular¹, agudeza visual disminuida², lagrimeo aumentado¹, pterigión², eritema del párpado¹, meibomitis², diplopia², deslumbramiento², hipoestesia ocular², pigmentación de esclerótica², quiste subconjuntival², sensación anormal en el ojo¹, astenopía¹ Muy raras: uveítis³, miosis³ No conocida: alteraciones visuales², madarosis²
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes: vértigo¹, acúfenos²
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes: distrés cardiorrespiratorio², angina de pecho², arritmia³, palpitaciones^{2,3}, frecuencia cardíaca irregular², bradicardia^{2,3}, taquicardia³
Trastornos vasculares	Poco frecuentes: hipotensión¹ Muy raras: hipertensión³

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes: disnea ² , hiperactividad bronquial ² , dolor faringolaríngeo ² , garganta seca ¹ , tos ² , epistaxis ² , congestión del tracto respiratorio superior ² , congestión nasal ¹ , rinorrea ² , irritación de garganta ² , sequedad nasal ¹ , goteo postnasal ¹ , estornudos ² No conocida: asma ²
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes: boca seca ¹ Poco frecuentes: dyspepsia ¹ , esofagitis ² , molestia abdominal ¹ , diarrea ² , vómitos ² , náuseas ² , movimientos intestinales frecuentes ² , flatulencia ² , hipoestesia oral ² , paraestesia oral ¹
Trastornos hepatobiliares	No conocida: anomalías en las pruebas de la función hepática ²
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes: dermatitis de contacto ¹ , urticaria ² , erupción ² , erupción maculopapular ² , prurito generalizado ² , alopecia ² , adelgazamiento de la piel ² No conocida: edema de cara ³ , dermatitis ^{2,3} , eritema ^{2,3}
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes: dolor de espalda ² , espasmos musculares ² , mialgia ² No conocida: artralgia ² , dolor de extremidades ²
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes: dolor renal ² No conocida: polaquiuria ²
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes: disfunción eréctil ²

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes: dolor ² , dolor torácico ² , sensación anormal ² , sensación de inquietud ² , irritabilidad ² , residuo de medicamento ¹ No conocida: dolor torácico ² , edema periférico ^{2,3}
¹ reacción adversa observada con SIMBRINZA ² reacción adversa adicional observada con monoterapia de brinzolamida ³ reacción adversa adicional observada con monoterapia de brimonidina	

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

La reacción adversa sistémica notificada con más frecuencia relacionada con el uso de SIMBRINZA fue disgeusia (3,4%). Posiblemente está causada por el paso del colirio a la nasofaringe a través del conducto nasolagrimal y se atribuye principalmente a la brinzolamida, componente de SIMBRINZA. La incidencia de este efecto se puede reducir con la oclusión nasolagrimal o cerrando los ojos suavemente.

SIMBRINZA contiene brinzolamida, una sulfonamida inhibidora de la anhidrasa carbónica con absorción sistémica. Los inhibidores de la anhidrasa carbónica sistémicos en general se asocian a efectos gastrointestinales, del sistema nervioso, hematológicos, renales y metabólicos. Tras administración oftálmica, pueden aparecer las mismas reacciones adversas que las atribuidas a los inhibidores de la anhidrasa carbónica orales.

Las reacciones adversas más frecuentes relacionadas con uno de los componentes de SIMBRINZA, la brimonidina, incluyeron reacciones de tipo alergia ocular, fatiga y/o somnolencia, y boca seca. El uso de brimonidina se ha relacionado con mínimos descensos en la presión sanguínea. Algunos pacientes a los que se les administró SIMBRINZA experimentaron descensos de la presión sanguínea similares a los observados con el uso de brimonidina como monoterapia.

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios específicos de interacción farmacológica con SIMBRINZA.

SIMBRINZA está contraindicado en pacientes tratados con inhibidores de la monoaminoxidasa y en pacientes tratados con antidepresivos que afecten la transmisión noradrenérgica (p.ej. antidepresivos tricíclicos y mianserina). Los antidepresivos tricíclicos pueden bloquear la respuesta hipotensora ocular de

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



SIMBRINZA.

Se recomienda precaución cuando se administra junto con depresores del SNC (p.ej. alcohol, barbitúricos, opiáceos, sedantes o anestésicos) debido a la posibilidad de aparición de un efecto aditivo o de potenciación.

No se dispone de datos sobre el nivel de catecolaminas circulantes después de la administración de SIMBRINZA. No obstante, se recomienda precaución en pacientes tratados con medicamentos que afecten al metabolismo y a la recaptación de aminas circulantes (p.ej. clorpromazina, metilfenidato, reserpina, inhibidores de la recaptación de la serotonina-norepinefrina).

La clase de fármacos agonistas alfa adrenérgicos (p.ej. tartrato de brimonidina) puede reducir el pulso y la presión sanguínea. En algunos pacientes se observaron pequeños descensos de la presión sanguínea después de la administración de SIMBRINZA. Se recomienda precaución cuando se utiliza concomitantemente con SIMBRINZA medicamentos tales como antihipertensivos y/o glucósidos cardíacos.

Se recomienda precaución cuando se inicie (o modifique la dosis) de medicamentos sistémicos administrados de forma concomitante (con independencia de la forma farmacéutica), que puedan interactuar con agonistas α -adrenérgicos o interferir con su actividad, es decir, agonistas o antagonistas de receptores adrenérgicos (p.ej. isoprenalina, prazosina). 6

La brinzolamida es un inhibidor de la anhidrasa carbónica que aunque se administra por vía oftálmica, se absorbe a nivel sistémico. Se han notificado trastornos ácido-base con inhibidores de la anhidrasa carbónica orales. Se debe tener en cuenta la posibilidad de interacciones en pacientes tratados con SIMBRINZA.

En pacientes tratados con un inhibidor de la anhidrasa carbónica oral y brinzolamida oftálmica, existe un potencial de un efecto aditivo sobre los efectos sistémicos conocidos de inhibición de la anhidrasa carbónica. No se recomienda la administración concomitante de SIMBRINZA e inhibidores de la anhidrasa carbónica orales.

Los isoenzimas del citocromo P-450 responsables del metabolismo de brinzolamida son CYP3A4 (principal), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C9. Es de esperar que inhibidores del CYP3A4 como ketoconazol, itraconazol, clotrimazol, ritonavir y troleandomicina inhiban el metabolismo de brinzolamida debido al CYP3A4. Se aconseja precaución si se administran inhibidores del CYP3A4 de forma concomitante. Sin embargo, dado que la principal vía de eliminación es la renal, es poco probable que se produzca acumulación de brinzolamida. La brinzolamida no es un inhibidor de los isoenzimas del citocromo P-450.

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 2019-PSB/GLC-1047-s del 22 marzo de 2019, IPP versión 2019-PSB/GLC-1047-s del 22 marzo de 2019 y Declaración sucinta versión v 1.1- 2019-PSB/GLC-1047-s.

3.1.9.7. REAMPLA®

Expediente : 20145979
Radicado : 20191234786
Fecha : 11/27/2019
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

- Cada cápsula dura contiene 75 mg de Palbociclib
- Cada cápsula dura contiene 100 mg de Palbociclib
- Cada cápsula dura contiene 125 mg de Palbociclib

Forma farmacéutica: Cápsula Dura

Indicaciones:

Indicado en combinación con tratamiento endocrino para tratar el Cáncer de mama metastásico o avanzado con hormona (hr) positivo, de receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (her2) negativo:

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

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

El uso de preparados que contengan hierba de san juan.

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

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones

Neutropenia

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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

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

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

Infecciones

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

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

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

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

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Inserto versión CDSv14.0 del 04 de Noviembre de 2019

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Información para prescribir versión CDSv14.0 del 04 de Noviembre de 2019

Nueva dosificación

La dosis recomendada de REAMPLA® es de una cápsula de 125 mg, administrada por vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento (Esquema 3/1) para completar un ciclo de 28 días.

Cuando se administra de manera simultánea con el palbociclib, la dosis recomendada de letrozol es de 2,5 mg una vez al día, administrado por vía oral continuamente durante el ciclo de 28 días. Consulte la información de prescripción completa del letrozol.

Cuando se administra de manera simultánea con el palbociclib, la dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg administrados por vía intramuscular los Días 1, 15, 29 y, a continuación, una vez por mes. Consulte la información de prescripción completa del fulvestrant.

Las cápsulas de REAMPLA® deben ser ingeridas con alimentos. Es necesario instar a los pacientes a tomar su dosis aproximadamente a la misma hora todos los días.

Continúe el tratamiento mientras el paciente obtenga como resultado un beneficio clínico a partir de la terapia.

Si el paciente vomita u omite una dosis, no se debe administrar una dosis adicional ese día. La siguiente dosis prescrita se debe administrar a la hora habitual. Las cápsulas de REAMPLA® deben ingerirse completas (no se deben masticar, aplastar ni abrir las cápsulas antes de su ingestión). No se debe ingerir ninguna cápsula si estuviera rota, rajada o si tuviera signos de no estar intacta.

Antes del inicio del tratamiento combinado de palbociclib más fulvestrant y durante este, las mujeres premenopáusicas y perimenopáusicas u hombres deben ser tratados con agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), según las prácticas clínicas locales.

Modificaciones de la dosis.

Se recomienda la modificación de la dosis de REAMPLA® en función de la seguridad individual y la tolerabilidad.

El tratamiento de algunas reacciones adversas puede requerir la interrupción o demora temporal de la dosis y/o reducciones de dosis o la interrupción permanente, según los cronogramas de reducción de dosis de las Tablas 1, 2 y 3.

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

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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

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

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

ANC = recuento absoluto de neutrófilos; CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos. LIN = Límite Inferior Normal

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

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

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

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

Calificación según CTCAE 4.0.

CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos

No se requieren modificaciones de dosis en función de la edad, el sexo o el peso corporal del paciente.

Suspender permanentemente REAMPLA® en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial (EPI) grave o neumonitis.

Poblaciones Especiales.

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

Población Pediátrica: No se han establecido la seguridad ni la eficacia de REAMPLA® en niños o adolescentes de <18 años.

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

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

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y Precauciones.

Neutropenia.

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

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

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

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

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

Enfermedad pulmonar intersticial / neumonitis

Pueden producirse EPI y / o neumonitis graves, potencialmente mortales o mortales en pacientes tratados con inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina 4/6 (CDK 4/6), incluido REAMPLA® cuando se toman en combinación con terapia endocrina.

En todos los ensayos clínicos, el 1,4% de los pacientes tratados con REAMPLA® presentaron EPI / neumonitis de cualquier grado, el 0,1% tenía grado 3 y no se informaron casos mortales o de grado 4. Se han observado casos adicionales de EPI / neumonitis en el entorno posterior a la comercialización, con muertes reportadas.

Monitoree a los pacientes para detectar síntomas pulmonares indicativos de EPI / neumonitis (por ejemplo, hipoxia, tos, disnea). En pacientes que tienen síntomas respiratorios nuevos o que empeoran y se sospecha que desarrollaron EPI / neumonitis, interrumpa REAMPLA® de inmediato y evalúe al paciente. Suspender permanentemente REAMPLA® en pacientes con EPI grave o neumonitis.

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infecciones.

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

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

Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de la infección y tratarlos según sea médicamente adecuado.

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

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Inserto versión CDSv14.0 del 04 de Noviembre de 2019**
- **Información para prescribir versión CDSv14.0 del 04 de Noviembre de 2019**

Nueva dosificación

La dosis recomendada de REAMPLA® es de una cápsula de 125 mg, administrada por vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento (Esquema 3/1) para completar un ciclo de 28 días.

Cuando se administra de manera simultánea con el palbociclib, la dosis recomendada de letrozol es de 2,5 mg una vez al día, administrado por vía oral continuamente durante el ciclo de 28 días. Consulte la información de prescripción completa del letrozol.

Cuando se administra de manera simultánea con el palbociclib, la dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg administrados por vía intramuscular los Días 1, 15, 29 y, a continuación, una vez por mes. Consulte la información de prescripción completa del fulvestrant.

Las cápsulas de REAMPLA® deben ser ingeridas con alimentos. Es necesario instar a los pacientes a tomar su dosis aproximadamente a la misma hora todos los días.

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Continúe el tratamiento mientras el paciente obtenga como resultado un beneficio clínico a partir de la terapia.

Si el paciente vomita u omite una dosis, no se debe administrar una dosis adicional ese día. La siguiente dosis prescrita se debe administrar a la hora habitual. Las cápsulas de REAMPLA® deben ingerirse completas (no se deben masticar, aplastar ni abrir las cápsulas antes de su ingestión). No se debe ingerir ninguna cápsula si estuviera rota, rajada o si tuviera signos de no estar intacta.

Antes del inicio del tratamiento combinado de palbociclib más fulvestrant y durante este, las mujeres premenopáusicas y perimenopáusicas u hombres deben ser tratados con agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), según las prácticas clínicas locales.

Modificaciones de la dosis.

Se recomienda la modificación de la dosis de REAMPLA® en función de la seguridad individual y la tolerabilidad.

El tratamiento de algunas reacciones adversas puede requerir la interrupción o demora temporal de la dosis y/o reducciones de dosis o la interrupción permanente, según los cronogramas de reducción de dosis de las Tablas 1, 2 y 3.

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

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

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

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



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

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

Grado de CTCAE	Modificaciones de la Dosis
Grado 1 o 2	No se requiere ajuste de la dosis.
Grado 3 ^a	Día 1 del ciclo: Suspender REAMPLA®, hasta recuperación a grado ≤ 2, repetir monitoreo de conteo sanguíneo completo monitoreando a lo largo de 1 semana. Cuando se recupere a grado ≤ 2, comenzar el próximo ciclo a la misma dosis. Día 15 de los primeros 2 ciclos: Si se alcanza grado 3 en el día 15, continúe la administración de REAMPLA® a la dosis actual para completar el ciclo y repita conteo sanguíneo completo en el día 22. Si se alcanza grado 4 en el día 22, siga las guías de modificación de dosis para grado 4. Considere la reducción de dosis en casos de recuperación prolongada (>1 semana) de neutropenia Grado 3 o neutropenia grado 3 recurrente en el día 1 de los ciclos subsecuentes.
ANC Grado 3 ^a (<1000 a $500/\text{mm}^3$) + Fiebre $\geq 38,5$ °C y/o infección	En cualquier momento: Suspenda REAMPLA® y no inicie el siguiente ciclo hasta la recuperación al Grado ≤ 2 ($\geq 1000/\text{mm}^3$). Reanude en la dosis inferior siguiente.
Grado 4 ^a	En cualquier momento: Suspenda REAMPLA® y no inicie el siguiente ciclo hasta la recuperación al Grado ≤ 2, Reanude en la dosis inferior siguiente.

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

ANC = recuento absoluto de neutrófilos; CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos. LIN = Límite Inferior Normal

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

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

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

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

Calificación según CTCAE 4.0.

CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos

No se requieren modificaciones de dosis en función de la edad, el sexo o el peso corporal del paciente.

Suspender permanentemente REAMPLA® en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial (EPI) grave o neumonitis.

Poblaciones Especiales.

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

Población Pediátrica: No se han establecido la seguridad ni la eficacia de REAMPLA® en niños o adolescentes de <18 años.

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

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

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y Precauciones.

Neutropenia.

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

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

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

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

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

Enfermedad pulmonar intersticial / neumonitis

Pueden producirse EPI y / o neumonitis graves, potencialmente mortales o mortales en pacientes tratados con inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina 4/6 (CDK 4/6), incluido REAMPLA® cuando se toman en combinación con terapia endocrina.

En todos los ensayos clínicos, el 1,4% de los pacientes tratados con REAMPLA® presentaron EPI / neumonitis de cualquier grado, el 0,1% tenía grado 3 y no se informaron casos mortales o de grado 4. Se han observado casos adicionales de EPI / neumonitis en el entorno posterior a la comercialización, con muertes reportadas.

Monitoree a los pacientes para detectar síntomas pulmonares indicativos de EPI / neumonitis (por ejemplo, hipoxia, tos, disnea). En pacientes que tienen síntomas respiratorios nuevos o que empeoran y se sospecha que desarrollaron EPI /

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



neumonitis, interrumpa REAMPLA® de inmediato y evalúe al paciente. Suspender permanentemente REAMPLA® en pacientes con EPI grave o neumonitis.

Infecciones.

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

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

Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de la infección y tratarlos según sea médicamente adecuado.

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

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión CDSv14.0 del 04 de Noviembre de 2019 e IPP versión CDSv14.0 del 04 de Noviembre de 2019.

3.1.9.8. STILNOX 10 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 52015
Radicado : 20191237085
Fecha : 11/29/2019
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A

Composición: Cada tableta recubierta contiene 10 mg de Zolpidem

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones:
Hipnotico.

Contraindicaciones:

Zolpidem está contraindicado en pacientes con:

Hipersensibilidad a zolpidem o a cualquiera de sus ingredientes inactivos,
Insuficiencia hepática severa
Insuficiencia respiratoria aguda y/o severa

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas advertencias y precauciones:

Nuevas advertencias:

- zolpidem debe ser usado con precaución en pacientes con síndrome de apnea del sueño y miastenia gravis.
- insuficiencia respiratoria: dado que los hipnóticos tienen la capacidad de deprimir la función respiratoria, debe tenerse precaución si zolpidem se prescribe a pacientes con depresión de la función respiratoria
- riesgos del uso concomitante con opioides: el uso concomitante de opioides con benzodiazepinas u otros sedantes hipnóticos, incluido el zolpidem, puede resultar en sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de opiáceos y benzodiazepinas se debe reservar para uso en pacientes en quienes las opciones alternativas de tratamiento son inadecuadas.
- si se toma la decisión de prescribir zolpidem concomitantemente con opiáceos, prescribir las dosis efectivas más bajas y duraciones mínimas de uso concomitante, y monitorear a los pacientes estrechamente, para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación
- insuficiencia hepática: zolpidem no debe ser usado en pacientes con insuficiencia hepática severa, ya que puede contribuir a encefalopatía. el insomnio crónico debe ser decidido únicamente por el especialista.

Nuevas precauciones

La causa del insomnio debe identificarse siempre que sea posible y los factores subyacentes deben tratarse antes de prescribir un hipnótico. la no resolución del insomnio luego de un tratamiento de 7- 14 días, puede ser indicativa de la presencia de un trastorno psiquiátrico o físico primario y el paciente debe ser cuidadosamente re-evaluado a intervalos regulares.

Pacientes pediátricos:

No se han establecido la seguridad y la eficacia del zolpidem en pacientes menores de 18 años de edad. En un estudio de 8 semanas de duración en pacientes pediátricos (con edades de 6-17 años) con insomnio asociado a trastorno de déficit de atención e hiperactividad (adhd), los trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso central comprendieron los eventos adversos que con más frecuencia surgieron en relación con el tratamiento con zolpidem frente a placebo, e incluyeron mareo (23,5% vs. 1,5%), cefalea (12,5% vs. 9,2%), y alucinaciones (7,4% vs. 0%).

Ancianos:

Trastornos psicóticos:

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se recomiendan los hipnóticos, como zolpidem, en el tratamiento primario de los trastornos psicóticos.

Amnesia:

Los agentes hipnóticos/sedantes como zolpidem pueden inducir amnesia anterógrada. Esta condición ocurre con mayor frecuencia varias horas después de haber ingerido el producto y, por lo tanto, para reducir el riesgo debe asegurarse que el paciente pueda tener un sueño ininterrumpido de 7-8 horas.

Suicidio y depresión:

Varios estudios epidemiológicos muestran una incrementada incidencia de suicidio e intento de suicidio en pacientes con o sin depresión, tratados con benzodiacepinas y otros hipnóticos, incluyendo zolpidem. Una relación causal no ha sido establecida.

Como otros medicamentos sedantes o hipnóticos, zolpidem debe administrarse con precaución en pacientes que presentan síntomas de depresión. Pueden estar presente tendencias suicidas, por lo tanto, debe administrarse a estos pacientes la menor cantidad de zolpidem que sea conveniente, para evitar la posibilidad de sobredosis intencional por parte del paciente. Durante el uso de zolpidem, puede desenmascarse una depresión preexistente. Como el insomnio puede ser un síntoma de depresión, el paciente debe ser reevaluado si persiste el insomnio.

Otras reacciones psiquiátricas y "paradójicas":

Otras reacciones psiquiátricas y "paradójicas" como inquietud, exacerbación del insomnio, agitación, irritabilidad, agresividad, delirios, ira, pesadillas, alucinaciones, comportamiento inapropiado y otros efectos adversos del comportamiento, se sabe, pueden presentarse con el uso de compuestos sedantes / hipnóticos como zolpidem. Si esto ocurriera, el uso de zolpidem debe ser discontinuado. Es más probable que dichas reacciones ocurran en ancianos.

Sonambulismo y comportamientos asociados:

Caminar dormido y otros comportamientos asociados tales como "conducir dormido", preparar y consumir alimentos, realizar llamadas telefónicas o tener relaciones sexuales, con amnesia para el evento, han sido reportados en pacientes que han tomado zolpidem y no se encontraban totalmente despiertos. El uso de alcohol y otros depresores del SNC con zolpidem, parece incrementar el riesgo de tales comportamientos, así como también el uso de zolpidem a dosis que exceden la dosis máxima recomendada.

La discontinuación de zolpidem debe ser fuertemente considerada para pacientes que reportan tales comportamientos (por ejemplo conducir dormido), debido al riesgo para el paciente y otros

Deterioro psicomotor:

Al igual que otros medicamentos sedantes/hipnóticos, zolpidem tienen efectos depresivos en el sistema nervioso central.

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El riesgo de deterioro psicomotor, incluye deterioro de la capacidad para conducir y es incrementado si se administra zolpidem dentro de las 7-8 horas antes del inicio de actividades que requieran atención mental o si se administran dosis mayores a las recomendadas o, si se co-administra con otro depresor del sistema nervioso central, alcohol o con medicamentos que incrementen los niveles sanguíneos del zolpidem.

Tolerancia:

Cierta pérdida de eficacia de los efectos hipnóticos de los compuestos sedantes/hipnóticos como zolpidem puede desarrollarse luego de su uso repetido durante unas pocas semanas.

Dependencia:

El uso zolpidem, puede conducir al desarrollo de abuso y/o dependencia física y psicológica. El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. Casos de dependencia han sido reportados con mayor frecuencia en pacientes tratados con stilnox por más de 4 semanas. El riesgo de abuso y dependencia es también mayor en pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos y/o de abuso de alcohol o drogas. Stilnox debe ser usado con extrema precaución en pacientes con historial de alcoholismo y abuso de drogas

Una vez se ha desarrollado dependencia física, la terminación abrupta del tratamiento puede acompañarse de síntomas de abstinencia. Estos pueden consistir de cefaleas o dolor muscular, ansiedad extrema y tensión, inquietud, confusión e irritabilidad. En casos severos, pueden presentarse los siguientes síntomas: desrealización, despersonalización, hiperacusia, entumecimiento y hormigueo de las extremidades, hipersensibilidad a la luz, al ruido y al contacto físico, alucinaciones o convulsiones epilépticas.

Insomnio de rebote

Tras la suspensión del tratamiento hipnótico, puede presentarse un síndrome transitorio en el que los síntomas que condujeron al tratamiento con sedantes/hipnóticos pueden recurrir en forma aumentada. Puede acompañarse de otras reacciones, incluyendo cambios de humor, ansiedad e inquietud. Es importante que el paciente esté advertido de la posibilidad de fenómenos de rebote, a fin de minimizar la ansiedad relacionada con tales síntomas, los cuales podrían presentarse al discontinuar la medicación.

En el caso de los agentes sedativos/hipnóticos de corta duración de acción, los fenómenos de abstinencia pueden manifestarse dentro del intervalo de las dosis.

- heridas severas:

Debido a sus propiedades farmacológicas, zolpidem puede causar somnolencia y disminución en el nivel de conciencia, la cual puede llevar a caídas y por consiguiente a heridas severas.

Pacientes con síndrome de prolongación de qt:

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Un estudio cardiaco electrofisiológico, in vitro, mostró que en condiciones experimentales usando concentraciones muy altas y células madre pluripotenciales, zolpidem puede reducir las corrientes de potasio relacionadas hERG. La potencial consecuencia en pacientes con síndrome congénito de prolongación de QT es desconocida. Como medida de precaución, la relación riesgo/beneficio del tratamiento de zolpidem en pacientes con síndrome congénito conocido de prolongación de QT debe ser considerado cuidadosamente.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Monografía Stilnox 10 mg tabletas Colombia - CCDS V.16.1 clean
- Inserto versión V16.1 Stilnox 10mg clean

Nueva Dosificación

Indicaciones Terapéuticas

Hipnótico.

TM está indicado para el tratamiento a corto plazo del insomnio en adultos.

Nuevas contraindicaciones

Zolpidem está contra en pacientes con:

- Hipersensibilidad a Zolpidem o a cualquiera de sus ingredientes inactivos,
- Insuficiencia hepática severa
- Insuficiencia respiratoria aguda y/o severa.
- Quienes han experimentado previamente comportamientos complejos del sueño después de tomar * TM *

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Monografía Stilnox 10 mg tabletas Colombia versión CCDS V.16.1 clean**
- **Inserto versión V16.1 Stilnox 10 mg clean**

Nueva Dosificación

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones Terapéuticas

Hipnótico.

TM está indicado para el tratamiento a corto plazo del insomnio en adultos.

Nuevas contraindicaciones

Zolpidem está contra en pacientes con:

- **Hipersensibilidad a Zolpidem o a cualquiera de sus ingredientes inactivos,**
- **Insuficiencia hepática severa**
- **Insuficiencia respiratoria aguda y/o severa.**
- **Quienes han experimentado previamente comportamientos complejos del sueño después de tomar * TM ***

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión V16.1 Stilnox 10 mg clean y la Monografía Stilnox 10 mg tabletas Colombia versión CCDS V.16.1 clean

3.1.9.9. ZYMAXID®

Expediente : 20030887
Radicado : 20191238348
Fecha : 12/2/2019
Interesado : Allergan de Colombia S.A.

Composición:

Cada mL de solución contiene Gatifloxacin Sesquihidrato equivalente a Gatifloxacin Anhidra 5 mg

Forma farmacéutica: Solución Oftálmica

Indicaicones:

Zimaxid® solución oftálmica, es una fluoroquinolona tópica, indicada para el tratamiento de la conjuntivitis bacteriana causada por cepas susceptibles de los siguientes microorganismos: bacterias aerobias gram-positivas: corynebacterium propinquum*, staphylococcus aureus, staphylococcus capitis, staphylococcus epidermidis, staphylococcus haemolyticus, staphylococcus xylosus*, streptococcus mitis*, streptococcus mitis group*, streptococcus oralis*, streptococcus pneumoniae, streptococcus salivarius*. Bacterias aerobias gram-negativas: heamophilus influenzae, klebsiella pneumoniae*, serratia marcescens*. *la eficacia para este microorganismo fue estudiada en menos de 10 infecciones. Acta no. 53 de 2011 numeral 3.1.2.1.

Contraindicaciones:

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Zimaxid® está contraindicado en pacientes con historia de hipersensibilidad a la gatifloxacina, a otras quinolonas o a cualquiera de los componentes de esta medicación. Acta no. 53 de 2011 numeral 3.1.2.1

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

- Modificación de dosificación
- Inserto CCDS Versión 3.0 (Junio 2015)

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

- Modificación de dosificación
- Inserto CCDS Versión 3.0 (Junio 2015)

Nueva dosificación

Día 1: instilar 1 gota cada 2 horas durante el periodo de vigilia en el/los ojo(s) afectado(s), hasta 8 veces por día.

Día 2 a día 5: instilar 1 gota, 2 a 4 veces al día durante el periodo de vigilia en el/los ojo(s) afectado(s)

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto CCDS Versión 3.0 (Junio 2015)

3.1.12 Inclusión / Exclusión de medicamentos vitales

3.1.12.1. SUERO ANTIOFÍDICO POLIVALENTE INYECTABLE

Radicado : 20201028786
Fecha : 14/02/2020
Interesado : Instituto Nacional de Salud

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento Suero antiofídico polivalente inyectable, del listado de medicamentos vitales no disponibles

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y teniendo en cuenta que la información presentada por el interesado (INS, fabricante del producto) garantiza una capacidad de producción anual de 5 lotes de producto terminado correspondiente a 45.000 viales para cubrir el tratamiento farmacológico de un promedio anual de 5000 accidentes ofídicos en Colombia causados por las

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



serpientes de los generos BOTHROPS y CROTALUS y en reacción cruzada con el genero lachesis, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda la exclusión del suero antiofídico del listado de medicamentos vitales no disponibles.

3.1.12.2. TREOSULFAN 1 Y 5 G POLVO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

Radicado : 20201015826

Fecha : 28/01/2020

Interesado : Orphan Drugs

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora estudiar la solicitud de la inclusión del producto treosulfan 1 y 5 g Polvo para solución para perfusión, en el listado de medicamentos vitales no disponibles.

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

1. A la fecha no ha sido solicitada la evaluación farmacológica del producto treosulfan x 1 y 5 g polvo para solución para perfusión, que permita el estudio de la evidencia científica que demuestre la seguridad y eficacia del medicamento para uso en seres humanos.
2. La Evaluación farmacológica es realizada por la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas indicaciones y Medicamentos Biológicos, SEMNIMB de la Comisión Revisora del Invima, donde se analiza la evidencia científica presentada que debe demostrar la eficacia y seguridad del medicamento. En el caso de medicamentos de síntesis, incluye estudios preclínicos, clínicos y plan de gestión de riesgos.

La evaluación comprende el análisis las siguientes características del producto:

- Eficacia
- Seguridad
- Dosificación
- Indicaciones
- Contraindicaciones, interacciones, y advertencias
- Relación beneficio-riesgo
- Toxicidad
- Farmacocinética
- Condiciones de comercialización
- Restricciones especiales

3. La Normatividad relacionada con las inclusiones y exclusiones de

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



medicamentos en el listado de medicamentos vitales no disponibles se encuentra establecida por:

- El Decreto 481/2004 que en su artículo 2 define el Medicamento vital no disponible como un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes
- En el artículo 3 el decreto estipula la competencia para la determinación de medicamento vital no disponible: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas.
- En su Artículo 4° se contemplan los criterios para determinar un medicamento como vital no disponible. Para determinar la condición de un medicamento vital no disponible, este deberá ajustarse a la definición de que trata el artículo 2° del presente decreto y cumplir con los siguientes criterios: a) Que no se encuentre en fase de investigación clínica; b) Que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades; c) Que no cuente con sustitutos en el mercado
Para la inclusión del medicamento en las Normas farmacológicas debe haberse evaluado y aprobado la evaluación farmacológica por la Sala especializada de la Comisión Revisora.

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora precisa que para el estudio de la inclusión del producto de la referencia se requiere que se radique en el Invima, la solicitud de registro sanitario del producto treosulfan 1 y 5 g Polvo para solución para perfusión, incluyendo la solicitud de inclusión tanto en normas farmacológicas como la determinación del como medicamento vital no disponible con los soportes pertinentes de cada solicitud, de acuerdo a la norma vigente.

3.1.12.3. PPD TUBERCULINA 50 U /1mL

Radicado : 20201027947
Fecha : 13/02/2020
Interesado : Advance Scientific de Colombia S.A.S

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento PPD tuberculina 50 U /1mL del listado de medicamentos vitales no disponibles, manifestando disponibilidad y proyección de importación del medicamento para garantizar la disponibilidad suficiente y oportuna en el país.

CONCEPTO: Revisada la información alegada y teniendo en cuenta que se garantiza la disponibilidad del medicamento PPD TUBERCULINA 50 U /1mL, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda la exclusión del Listado de medicamentos vitales no disponibles.

3.1.12.4. UBIQUINOL LIPOSOMAL 80 mg / 10mL

Radicado : 20201063042
Fecha : 19/03/2020
Interesado : Madhos

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora estudiar la solicitud de la inclusión del producto Ubiquinol Liposomal x 80 mg/10mL en el listado de medicamentos vitales no disponibles.

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora precisa:

1. A la fecha no ha sido solicitada la evaluación farmacológica del producto Ubiquinol Liposomal x 80 mg/10mL para el estudio de la evidencia científica que demuestre la seguridad y eficacia del producto para uso en seres humanos.
2. La Evaluación farmacológica es realizada por la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas indicaciones y Medicamentos Biológicos, SEMNNIMB de la Comisión Revisora del Invima, donde se analiza la evidencia científica presentada que debe demostrar la eficacia y seguridad del medicamento. En el caso de medicamentos de síntesis, incluye estudios preclínicos, clínicos y plan de gestión de riesgos.

La evaluación comprende el análisis las siguientes características del producto:

- Eficacia
- Seguridad
- Dosificación
- Indicaciones
- Contraindicaciones, interacciones, y advertencias
- Relación beneficio-riesgo

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Toxicidad
 - Farmacocinética
 - Condiciones de comercialización
 - Restricciones especiales
3. La Normatividad relacionada con las inclusiones y exclusiones de medicamentos en el listado de medicamentos vitales no disponibles se encuentra establecida por:
- El Decreto 481/2004 que en su artículo 2 define el Medicamento vital no disponible como un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes
 - En el artículo 3 el decreto estipula la competencia para la determinación de medicamento vital no disponible: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas.
 - En su Artículo 4º se contemplan los criterios para determinar un medicamento como vital no disponible. Para determinar la condición de un medicamento vital no disponible, este deberá ajustarse a la definición de que trata el artículo 2º del presente decreto y cumplir con los siguientes criterios: a) Que no se encuentre en fase de investigación clínica; b) Que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades; c) Que no cuente con sustitutos en el mercado
Para la inclusión del medicamento en las Normas farmacológicas debe haberse evaluado y aprobado la evaluación farmacológica por la Sala especializada de la Comisión Revisora.

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora precisa que para el estudio de la inclusión del producto de la referencia se requiere que se radique en el Invima, la solicitud de registro sanitario del Ubiquinol Liposomal x 80 mg/10mL incluyendo la solicitud de inclusión tanto en normas farmacológicas como la determinación del como medicamento vital no disponible con los soportes pertinentes de cada solicitud, de acuerdo a la norma vigente.

A modo informativo, pueden consultar el Acta No. 11 de 2018 de la Sala Especializada de Productos Farmacéuticos y Suplementos Dietarios de la Comisión

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Revisora SEPFSD numeral 3.2.2. COENZIMA Q10 donde la SEPFSD recomendó la inclusión de Coenzima Q10 como ingrediente en suplementos dietarios.

3.1.12.5. LANADELUMAB 300 MG EN 2 ML SOLUCIÓN INYECTABLE

Radicado : 20201065670
Fecha : 26/03/2020
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora estudiar la solicitud de la inclusión del producto Lanadelumab 300 mg en 2 mL solución inyectable en el listado de medicamentos vitales no disponibles.

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora precisa:

1. La evaluación farmacológica del medicamento Lanadelumab 300 mg en 2 mL fue aprobada para la prevención habitual de ataques recurrentes de angioedema hereditario (AEH) tipo I o II en pacientes mayores de 12 años.
2. El medicamento Lanadelumab se encuentra en Norma farmacológica: 7.9.0.0.N100, “únicamente está indicado para la prevención habitual de ataques recurrentes de angioedema hereditario (AEH) tipo I o II en pacientes mayores de 12 años”.
3. La Normatividad relacionada con las inclusiones y exclusiones de medicamentos en el listado de medicamentos vitales no disponibles se encuentra establecida por:
 - El Decreto 481/2004 que en su artículo 2 define el Medicamento vital no disponible como un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes
 - En el artículo 3 el decreto estipula la competencia para la determinación de medicamento vital no disponible: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas.
 - En su Artículo 4° se contemplan los criterios para determinar un medicamento como vital no disponible. Para determinar la condición de

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



un medicamento vital no disponible, este deberá ajustarse a la definición de que trata el artículo 2° del presente decreto y cumplir con los siguientes criterios: a) Que no se encuentre en fase de investigación clínica; b) Que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades; c) Que no cuente con sustitutos en el mercado.

Para la inclusión del medicamento en las Normas farmacológicas debe haberse evaluado y aprobado la evaluación farmacológica por la Sala especializada de la Comisión Revisora.

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora precisa que para el estudio de la inclusión del medicamento de la referencia se requiere:

- Aportar información que demuestre que se trate de un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes (Concepto de sociedad científica, revisión científica del estado del arte con literatura especializada, estudios clínicos finalizados, guías de tratamientos actualizadas o revisiones sistemáticas de buena calidad, por ejemplo)
- Allegar soportes que permitan identificar que la no comercialización del medicamento se atribuya a condiciones de baja rentabilidad
- Ampliar la información que demuestre que no existen sustitutos en el mercado (Concepto de sociedad científica, revisión científica del estado del arte con literatura especializada, estudios clínicos finalizados, guías de tratamientos actualizadas o revisiones sistemáticas de buena calidad, por ejemplo)

3.1.12.6. CLORMETINA GEL 160 µg/g

Radicado : 20201059596

Fecha : 13/03/2020

Interesado : Recordati Rare Diseases Colombia S.A.S.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora estudiar la solicitud de la inclusión del medicamento Clormetina crema 160 µg/g en el listado de medicamentos vitales no disponibles.

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora precisa:

1. La evaluación farmacológica del medicamento Clormetina gel 160 µg/G fue aprobada para pacientes adultos con Linfoma Cutánea de Células T de tipo Micosis Fungoide en estadio temprano I o IIA, cuando ha fallado al menos una terapia tópica (PUVA, UVB, esteroides tópicos).

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2. El medicamento Clormetina gel 160 µg/g se encuentra en Normas farmacológicas: 6.0.0.0.N10.
3. En acta 15 de 2019 numeral 3.1.1.1, la Sala no recomienda la inclusión del producto de la referencia en el listado de medicamentos vitales no disponibles por cuanto se dispone de alternativas terapéuticas para la indicación propuesta.
4. La Normatividad relacionada con las inclusiones y exclusiones de medicamentos en el listado de medicamentos vitales no disponibles se encuentra establecida por:
 - El Decreto 481/2004 que en su artículo 2 define el Medicamento vital no disponible como un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes
 - En el artículo 3 el decreto estipula la competencia para la determinación de medicamento vital no disponible: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas.
 - En su Artículo 4º se contemplan los criterios para determinar un medicamento como vital no disponible. Para determinar la condición de un medicamento vital no disponible, este deberá ajustarse a la definición de que trata el artículo 2º del presente decreto y cumplir con los siguientes criterios: a) Que no se encuentre en fase de investigación clínica; b) Que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades; c) Que no cuente con sustitutos en el mercado
Para la inclusión del medicamento en las Normas farmacológicas debe haberse evaluado y aprobado la evaluación farmacológica por la Sala especializada de la Comisión Revisora.

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora precisa que para el estudio de la inclusión del medicamento de la referencia se requiere se aporte la información que desvirtúe lo conceptuado por la SEMNNIMB:

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Aportar información que demuestre que se trate de un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes
- Allegar soportes que permitan identificar que la no comercialización del medicamento se atribuya a condiciones de baja rentabilidad
- Ampliar la información que demuestre que no existen sustitutos en el mercado

3.1.12.7. DAPSONA TABLETAS X 100mg

Radicado : 20191202414
Fecha : 18/10/2019
Interesado : Liminal Therapeutics S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento Dapsona Tabletado x 100 mg del listado de medicamentos vitales no disponibles (LMVND), frente a que cuentan con registro sanitario nuevo e inician la fabricación de unidades necesarias para cubrir demanda del país.

CONCEPTO: Revisada la información allegada y teniendo en cuenta que el interesado asegura la disponibilidad del producto en el mercado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda la exclusión del producto de la referencia, del listado de medicamentos vitales no disponibles

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1. RESPIMER BABY NASAL HYGIENE 115 ML RESPIMER DESCONGESTANT 135 ML RESPIMER NORMAL JET NASAL HYGIENE RESPIMER BABY DESCONGESTANT

Expediente : 20100058 / 20099255 / 20100461 / 20099099
Radicado : 20193009992
Fecha : 28/10/2019
Interesado : Grupo de Dispositivos Médicos y Otras Tecnologías

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar si los productos referidos a continuación son considerados medicamentos.

REGISTRO SANITARIO	EXPEDIENTE	NOMBRE DEL PRODUCTO
INVIMA 2015DM-0013763	20100058	RESPIMER BABY NASAL HYGIENE 115 ML
INVIMA 2015DM-0013682	20099255	RESPIMER DESCONGESTANT 135 ML

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



INVIMA 2015DM-0013811	20100461	RESPIMER NORMAL JET NASAL HYGIENE
INVIMA 2015DM-0013667	20099099	RESPIMER BABY DESCONGESTANT

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que la solución salina a la que se refiere la norma farmacológica, es a la solución salina orientada a ser un sustituto del suero fisiológico y en principio no contiene solutos adicionales al cloruro de sodio. Por lo tanto, soluciones salinas con composiciones diferentes que pretendan un registro sanitario como medicamento deben aportar la evidencia clínica que soporten las indicaciones solicitadas.

3.3.2. SITZMARKS / MARCADORES RADIO PACOS MARCA LABORATORIOS KONSYL

Radicado : 20193010328

Fecha : 05/11/2019

Interesado : Grupo de Dispositivos Médicos y Otras Tecnologías

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar al respecto de si producto de la referencia es considerado un medicamento, por cuanto se evidencia que posiblemente la acción principal se ejerce por medios farmacológicos derivados del compuesto Sulfato de Bario, el cual es considerado como un medicamento en la modalidad de medios de contraste y que el Decreto 4725 de 2005 que regula el régimen de Registros Sanitarios de los Dispositivos Médicos de uso humano, establece que: “...Los dispositivos médicos para uso humano, no deberal ejercer la acción principal que se desea por medios farmacológicos, inmunológico o metabólicos...”

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que el producto de la referencia es un medio de contraste y se encuentra en normas farmacológicas así:

Norma 1.1.0.0.N10:

BARIO SULFATO	POLVO PARA RECONSTITUIR A SUSPENSIÓN ORAL	81 g / 100 g (para reconstituir a una suspensión de 13% p/v)
BARIO SULFATO	POLVO PARA RECONSTITUIR A SUSPENSIÓN ORAL	10 g / Sobre
BARIO SULFATO	POLVO PARA RECONSTITUIR A SUSPENSIÓN ORAL	95 g / 100 g

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



BARIO SULFATO	POLVO PARA RECONSTITUIR A SUSPENSIÓN ORAL	98 g / 100 g
BARIO SULFATO	POLVO PARA RECONSTITUIR A SUSPENSIÓN PARA ADMINISTRACIÓN POR VIA ORAL / ENEMA	96,298 g / 100 g
BARIO SULFATO	POLVO PARA RECONSTITUIR A SUSPENSIÓN PARA ADMINISTRACIÓN POR ENEMA	96,42 g / 100 g
BARIO SULFATO	POLVO PARA RECONSTITUIR A SUSPENSIÓN PARA ADMINISTRACIÓN POR ENEMA	97,205 g / 100 g
BARIO SULFATO	POLVO PARA RECONSTITUIR A SUSPENSIÓN PARA ADMINISTRACIÓN POR ENEMA	97,40 g / 100 g
BARIO SULFATO	POLVO PARA RECONSTITUIR A SUSPENSIÓN ORAL	98,38 g / 100 g
BARIO SULFATO	POLVO PARA RECONSTITUIR A SUSPENSIÓN ORAL	150 g
BARIO SULFATO	SUSPENSIÓN ORAL	2,0 g / 100 mL
BARIO SULFATO	SUSPENSIÓN ORAL	4,92% - 4,92 g / 100 mL

3.3.3. HIDOXIPROPILMETILCELULOSA 3% SOLUCIÓN OFTÁLMICA

Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se indique cual es la condición de venta para el medicamento con principio activo Hidoxipropilmetilcelulosa 3% solución oftálmica.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que la condición de venta para el principio activo Hidoxipropilmetilcelulosa 3% solución oftálmica es: venta libre.

3.3.4. GIPAX® 1 MG TABLETAS

Expediente : 20120363
Radicado : 2016064508
Fecha : 13/12/2016

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interesado : Grupo de Registros Sanitarios

Composición:

Cada tableta contiene 1 mg de Rasagilina tartrato equivalente a Rasagilina base

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Tratamiento de la enfermedad idiopática de parkinson (pd) en monoterapia (sin levodopa) o en terapia coadyuvante (con levodopa) en pacientes al final de las fluctuaciones de la dosis.

Contraindicaciones y advertencias:

Contraindicaciones en niños y adolescentes menores de 18 años no recomendados, ya que no se ha establecido la seguridad y la eficacia en esta población. Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes. Tratamiento concomitante con otros inhibidores de la monoamino-oxidasa (mao) o petidina. Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de la administración de rasagilina y el inicio del tratamiento con inhibidores de la mao o petidina. Rasagilina está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Advertencias:

El empleo concomitante de rasagilina y fluoxetina o fluvoxamina deben transcurrir al menos 5 semanas entre la interrupción de la administración de fluoxetina y el inicio del tratamiento con rasagilina. Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de la administración de la rasagilina y el inicio del tratamiento con fluoxetina o fluvoxamina. No se recomienda el empleo concomitante de la rasagilina y dextrometorfano o simpaticomiméticos, como los que se encuentran en los descongestionantes nasales y orales o los medicamentos anticatarrales que contienen efedrina o pseudoefedrina. Debe tenerse precaución especial al iniciar tratamiento con rasagilina en pacientes con insuficiencia hepática leve. Su uso debe evitarse en pacientes con insuficiencia hepática moderada. En los casos de progresión de insuficiencia hepática leve a moderada debe interrumpirse el tratamiento.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, favor aclarar acerca de las sales para principios activos ya aprobados, dando respuesta a las siguientes preguntas, con el propósito de agilizar los trámites de registros sanitarios:

1. Cuando en la norma farmacológica colombiana existe un principio activo en una de sus sales, pero no se encuentran otras sales para el mismo principio activo en la

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



norma farmacológica y estas sales si son reconocidas científicamente en otros países:

¿Estas se pueden aceptar e interpretar que están en norma farmacológica?

¿Se les debe pedir algún requisito o concepto bajo acta por la comisión revisora para inferir que estaría en la norma farmacológica? Tener en cuenta principios activos incluidos o no en la resolución 1124 del 2016 (biodisponibilidad y bioequivalencia) para medicamentos

2. Si el principio activo de una sal específica esta en normas farmacológicas y otra sal para el mismo principio activo solo tiene aprobado bioequivalencia (para la misma indicación), ¿la sal aprobada por bioequivalencia debe pasar por evaluación farmacológica para que se le asigne una norma farmacológica y se le pueda solicitar el registro sanitario para un producto que la contenga?

Ejemplo: el principio activo rasagilina se encuentra incluido en la norma farmacológica como rasagilina mesilato y rasagilina hemitartrato, ¿se puede inferir que está en norma la sal rasagilina tartrato?

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara:

1. No, una nueva sal de un principio activo incluido en normas no ingresa automáticamente en normas. Para ingresar una nueva sal de un principio activo aprobado a normas farmacológicas, el interesado debe presentar evidencia de eficacia y seguridad por medio de cualquiera de las siguientes opciones:
 - Estudios clínicos propios. con la nueva sal comparada con la sal incluida en normas
 - En caso que los estudios clínicos con la nueva sal no sean propios, debe presentar estudios de bioequivalencia para demostrar que su producto se comporta de manera similar a aquel con el cual se hicieron los estudios
 - Estudios de bioequivalencia in vivo en el que demuestre comportamiento similar a la sal que ya esta incluida en normas.
2. Una vez aprobada la inclusión en normas de una nueva sal de un principio activo incluido en normas, por cualquiera de las opciones señaladas en el punto anterior, la nueva sal queda incluida en normas y no se requiere ningún trámite adicional.

3.3.5. DURAFEX® 250 MG CÁPSULA BLANDA

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Expediente : 20018558
Radicado : 20191131101
Fecha : 26/09/2019
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Síntesis Química

Composición: Cada cápsula contiene 250 mg de Naproxeno

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones:

Analgésico antipirético. Proporciona un alivio rápido, efectivo y prolongado del dolor de espalda, lumbar, ciático, menstrual, dental, garganta, muscular y articular.

Contraindicaciones y advertencias:

Contraindicaciones: hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a ácido acetilsalicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. Enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad coronaria, cirugía de derivación arterial coronaria.

Advertencias: no administrar durante el embarazo y lactancia. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min). Insuficiencia hepática moderada. El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas.

Precauciones y advertencias:

Enfermedad cardiovascular, desórdenes de coagulación o tratamiento con anticoagulantes cumarínicos. No administrar a pacientes con lupus eritematoso sistémico o enfermedades relacionadas con el tejido conectivo. No tomar el medicamento si se han ingerido bebidas alcohólicas. Se debe administrar con cuidado en pacientes con hemofilia u otros problemas hemorrágicos, ya que aumenta el riesgo de hemorragias por inhibición de la agregación plaquetaria; puede producir ulceración o hemorragias gastrointestinales. Se pueden presentar reacciones alérgicas, por lo cual no se debe administrar naproxeno si existe historia de reacciones alérgicas a analgésicos o antipiréticos. En pacientes con antecedentes de asma o enfermedades alérgicas, se puede precipitar el broncoespasmo. Naproxeno disminuye la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de sangrado, características a tener en cuenta cuando se midan tiempos de sangrado. Su uso en presencia de úlcera péptica, colitis ulcerosa o enfermedad del tracto gastrointestinal superior activa puede aumentar el riesgo de efectos secundarios gastrointestinales o de

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



efectos ulcerogénicos. Los pacientes geriátricos son más propensos a desarrollar toxicidad gastrointestinal, hepática y renal.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la frase descrita en etiqueta "*potente alivio*", por cuanto revisada la base de datos de este producto en su fórmula no tiene además del activo, ningún potencializador que le de este plus de *potente alivio*. Así mismo se aclara que el grupo de publicidad autorizo la frase, con base en etiquetas previamente aprobadas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que se debe retirar la frase "potente alivio" de las etiquetas e información que acompaña el producto debido a que se presta a interpretación errada de la información.

Adicionalmente, la sala aclara que la indicación para los productos con este principio activo en esta concentración es analgésico antipirético. La sala considera que es inapropiado incluir en la indicación términos como "potente", "prolongado", "rápido", etc, por cuanto pueden inducir a interpretación errada de la información.

3.3.6. ANTIMICOTICOS CON CORTICOSTEROIDES Y/O ANTIMICROBIANOS

Radicado : 20181111705 / 20181156526
Fecha : 03/08/2018
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de si consideran que existe viabilidad, tanto técnica como regulatoria, para la solución propuesta en el documento, en virtud de solicitar un único registro sanitario para el producto, el cual cubra los dos sub-graneles anvasados en el sistema de entrega propuesto.

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica el concepto dado por el grupo de Registros Sanitarios al radicado No. 20181111705 del 06 de junio de 2018, con radicado de salida No. 20182028529.

Adicionalmente, la sala considera que el interesado debe justificar la formulación y el sistema de entrega propuestos para principios activos específicos.

3.3.7. PROPAFENONA

Radicado : 20191177377
Fecha : 11/09/2019
Interesado : Pisa Farmacéutica de Colombia

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el producto de referencia en Colombia para la realización del estudio de bioequivalencia para los productos farmacéuticos con principio activo Propafenona.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que el producto de referencia y fabricante para los productos que contienen el principio activo Propafenona que hace parte del anexo técnico 2 de la resolución 1124 de 2016 “Listado de medicamentos para los cuales es exigible la presentación de estudios de bioequivalencia (BE) con sus respectivos productos de referencia”, es: **Producto comparador de referencia nombre comercial Rytmonorm, fabricante Abbie Deutschland GmbH & CO. KG.**

3.3.8. CLOTRIMAZOL 1% SOLUCIÓN TÓPICA

Expediente : 57343

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la inclusión de la norma farmacológica para el producto Clotrimazol 1% Solución Tópica, bajo el expediente 57343, dado que en Actas de la Comisión Revisora se encuentra información relacionada con el producto comercializado pero no específicamente la asignación del número de norma farmacológica.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que la norma farmacológica del producto Clotrimazol 1% Solución Tópica es: **D01AC01 CLOTRIMAZOL LOCIÓN 1%.**

3.3.9. PRODUCTOS A BASE DE CANNABIS

Radicado : 20191230693
Fecha : 22/11/2019
Interesado : BGP Asociados Ltda

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de los productos con base en cannabis.

Para productos fitoterapéuticos, según el listado de plantas medicinales aceptadas con fines terapéuticos, está aprobado el CANNABIS SATIVA L, como antiinflamatorio de uso externo, y dentro de las contraindicaciones y advertencias está la siguiente: "El material vegetal debe provenir de cannabis no psicoactivo cuyo contenido de tetrahidrocannabinol (THC) sea inferior a 1% en peso seco."

Como medicamento, actualmente tiene registro sanitario el producto Sativex, que contiene una combinación de THC (27mg) y CBD (25mg).

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El interesado solicita emitir concepto respecto a:

1. Al decir en el listado de plantas medicinales aceptadas con fines terapéuticos que el contenido de "THC sea inferior a 1% en peso seco", ¿se refieren a la materia prima o al producto final?
2. ¿Debería entender que, si un producto aporta 10 mg de THC, no podría clasificarse como fitoterapéutico?
3. ¿Cuál es la cantidad máxima permitida de THC para un producto, sea medicamento o fitoterapéutico?
4. ¿Se permite un producto que aporte tanto CBD como THC clasificado como fitoterapéutico? Si el producto aporta 6.3 mg de CBD y 2.1 mg de THC, podría clasificarse como fitoterapéutico, no necesariamente debe ser como medicamento?
5. ¿Se permite la mezcla de varias plantas, por ejemplo, Jamaican Dogwood (*Pisidia piscipula*), con Meadow Sweet (*Filipendula ulmaria*), con extracto de cannabis? El cannabis sería una asociación, tanto CSD como THC.
6. ¿Existe alguna normativa que estipule el porcentaje máximo de contenido de una mezcla de THC y CBD?

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos ratifica el concepto del Acta No. 02 de 2020 numeral 3.4.1 de la Sala Especializada de Medicamentos Fitoterapéuticos, Homeopáticos y Suplementos Dietarios y recuerda al interesado que estos temas son competencia de la Sala Especializada de Medicamentos Fitoterapéuticos, Homeopáticos y Suplementos Dietarios.

3.3.10. VITAMINA B12

Radicado : 20191236374
Fecha : 29/11/2019
Interesado : Sandra Yanet Ángel Uribe

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar respecto a cual es la máxima concentración en que se permite comercializar la vitamina B12 con forma farmacéutica: lámina orodispersable, ya que en las normas farmacológicas aparece una concentración máxima de 2000 mcg como suplemento. ¿A una concentración de 5000 mcg se aceptaría como medicamento o como suplemento?

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de la Comisión Revisora señala que de acuerdo al Decreto 3863 de 2008 el nivel máximo de consumo tolerable para vitamina B 12 es de 2.000 mcg. El punto 2 del Artículo 3 menciona: *“La cantidad máxima permitida de vitaminas, minerales y oligoelementos para estos productos por consumo diario serán los niveles máximos de consumo tolerable (UL) señalados en el Anexo 1 que forma parte integral del presente*

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



decreto". Por tanto, un preparado con 5.000 mcg de vitamina B12 debe ser considerado un medicamento.

Adicionalmente la Sala recuerda al interesado que para que el producto sea evaluado como medicamento, debe allegar información soportada clínicamente que demuestre la utilidad y seguridad de la nueva concentración en las indicaciones que solicite.

3.3.11. OVULO VAGINAL

Radicado : 20191242689
Fecha : 05/12/2019
Interesado : Epifanio Estepa Mendivelso

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar respecto a lo siguiente:

Teniendo en cuenta el decreto 4725 de 2005 por el cual se reglamenta el régimen de registros sanitarios, permiso de comercialización y vigilancia sanitaria de los dispositivos médicos para uso humano, ¿es necesario para poder importar este producto fabricado por un laboratorio peruano, estudios adicionales aquí en Colombia?

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora informa al interesado que en Colombia, los ovulos vaginales corresponden a una forma farmacéutica para suministro de sustancias con fines medicinales y dependiendo de su composición pueden ser considerados Medicamentos, Fitoterapéuticos o dispositivos médicos y deben cumplir con los requisitos correspondientes de acuerdo al Decreto 677.

3.3.12. MANEJO DE TEXTOS DE CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Radicado : 20191242614
Fecha : 06/12/2019
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre los textos de Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones que se unifican o conceptúan en las actas de Comisión revisora:

Entendiendo que la inclusión de esta información es mandatoria y que en algunos casos se hace muy extensa, con el mejor ánimo de implementar dicha información de la manera más acorde tanto para dar cumplimiento a lo requerido como a nuestras necesidades en planta, nos encontramos también con que en casos específicos no es posible la implementación de un inserto que permita extender aquella información debido a que el

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



producto no maneja material de empaque (plegadiza) haciendo inviable esta vía. De acuerdo con este contexto, quisiéramos entender si es posible realizar una propuesta de textos reducidos como una solución a este inconveniente técnico y lograr así la implementación de dicha información en los materiales de envase que por el espacio no pueden manejarse de otra forma.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recuerda al interesado que se aprueba información completa, no se aceptan resúmenes. Si la información completa no cabe en el empaque, debe incluirse un inserto con la información correspondiente e indicarse en el empaque la consulta del mismo

3.3.13. NIDOLON TABLETAS - NIMESULIDA

Radicado : 20191241994
Fecha : 06/12/2019
Interesado : Exeltis S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se dé respuesta a las manifestaciones e inquietudes relacionadas con las decisiones de la Comisión Revisora, emitidas en Actas No. 02 de 2017 y Acta No. 34 de 2018 y que derivó en una última decisión de ese órgano asesor, contenida en Acta No. 23 de 2019, numeral 3.3.3.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto por cuanto se agendará para las sesiones de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos.

3.3.14. POLIMIXINA

Radicado : 20191243408
Fecha : 09/12/2019
Interesado : Santiago Patiño Giraldo

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se dé respuesta a la siguiente petición:

1. Se expliquen las razones por las cuáles las indicaciones del medicamento Polimixina se limitan a la prescripción exclusiva del infectólogo.
2. Se explique si el efecto esperado del medicamento polimixina se ve afectado por el título de posgrado que tenga el personal de salud.
3. Se explique por que se considera un riesgo sanitario que el medicamento polimixina, en los casos de infecciones graves con resistencia comprobada a otros

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- antibióticos, sea prescrito por otros profesionales con formación en el uso apropiado de antibióticos como es la medicina interna.
4. Se explique cuál debe ser la conducta a seguir de los médicos internistas que requieren usar el medicamento en caso de urgencia sin contar con la disponibilidad de un médico infectólogo en forma inmediata.
 5. Por qué es necesario pedir consentimiento informado a un paciente cuando un médico, cumpliendo con las condiciones técnicas y clínicas de la polimixina, prescribe dicho medicamento.
 6. Por qué se considera que ésta indicación restringida a una especialidad médica no vulnera el principio de autonomía de los médicos que tienen la formación para el uso de esta terapia.
 7. Se retire la restricción del registro sanitario de polimixina sobre la prescripción exclusiva por médico infectólogo o se adicione una ampliación a la medicina interna en casos que no se cuente con disponibilidad de ese profesional al momento de la prescripción

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que la indicación del producto es así:

Indicación:

Última alternativa terapéutica para el tratamiento de infecciones ocasionadas por cepas multi-resistentes a los antibióticos disponibles actualmente, previa demostración de la resistencia y análisis de las condiciones del paciente (evaluación riesgo/beneficio) y monitoreo permanente de función la renal y neurológica, con prescripción exclusiva para manejo intrahospitalario.

3.3.15. RESUMEN CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS PARA CAJA

Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar si procede la aprobación de textos denominados “resumen contraindicaciones y advertencias para caja”, lo anterior teniendo en cuenta que el Decreto 677 en el artículo 72 exige un mínimo de información y normativamente no es posible hacer la aprobación de una información distinta a la establecida en dicho artículo.

Así mismo, cabe señalar que hacer un pronunciamiento acerca de un resumen de la información sería referirse a una información distinta a la del Registro Sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recuerda al interesado que se aprueba información completa, no se aceptan resúmenes. Si la información completa no

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cabe en el empaque, debe incluirse un inserto con la información correspondiente e indicarse en el empaque la consulta del mismo

3.4 ACLARACIONES

3.4.1. DOTATATE

Radicado : 20191209604

Fecha : 24/10/2019

Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social / Pharma Nuclear

Solicitud: El Ministerio de Salud y Protección Social traslada la solicitud de la entidad Pharmed Nuclear, sobre una aclaración del concepto emitido por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora en el del Acta No. 08 de 2017 numeral 3.11.1., en lo relacionado con el Dotatate

CONCEPTO: Revisada la información allegada por el interesado y la disponible en el Invima, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, aclara que en el numeral 3.11.1 del Acta No. 08 de 2017 de la SEMPB, al mencionar las moléculas transportadoras se refiere a las moléculas desarrolladas y fabricadas bajo buenas prácticas de manufactura (péptidos) específicamente para la radiomarcación con radioisótopos de aplicación clínica (ejemplo para marcaje con Lutecio ¹⁷⁷Lu)

En lo referente al “DOTATATE (DOTA Octreotate)”, la sala se refiere al producto terminado con autorización de comercialización que contiene la molécula transportadora (ejemplo péptidos) acompañado de los excipientes y/o auxiliares de formulación dentro de una forma farmacéutica terminada (Kit frío o kit para la preparación radiofarmacéutica) específica para la radiomarcación con el radioisótopo de aplicación clínica. Es necesario precisar que también se cuenta con la opción de obtener un producto radiofarmacéutico (radioisótopo + molécula transportadora) en radiofarmacias certificadas en Buenas Prácticas de Elaboración y Buenas Prácticas de Elaboración de radiofármacos, a partir de péptidos obtenidos en centros certificados en Buenas Prácticas de Manufactura Farmacéutica, donde estos insumos (péptidos) no requieren registro sanitario a la luz de la norma actual.

La Sala, en lo descrito sobre DOTATATE en el numeral 3 precisa que, como ya se ha mencionado, se hace referencia al producto terminado con autorización de comercialización que contiene la molécula transportadora (ejemplo péptidos) más los excipientes y/o auxiliares de formulación dentro de una forma farmacéutica (Kit frío o kit para la preparación radiofarmacéutica) específica para la radiomarcación con el radioisótopo de aplicación clínica. Sin embargo este péptido también está disponible como péptido neto (sin auxiliares de formulación) al que no es exigible el registro sanitario.

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.4.2. GLIMEPIRIDA TABLETAS 2 mg Y 4 mg

Radicado : 20191226597
Fecha : 18/11/2019
Interesado : Sanofi - Aventis de Colombia

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora lo siguiente:

1. Ajustar las indicaciones mencionadas en el Acta No. 26 de 2018 numeral 3.1.13.3 por alguna de las siguientes opciones:
 - a. “tratamiento de diabetes mellitus tipo 2, cuando la dieta, el ejercicio y la reducción de peso por si solos no son suficientes para restablecer el control glucémico” (alineada con la indicación de la agencia nacional francesa)
 - b. “tratamiento en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2 cuando la dieta adecuada, el ejercicio y metformina no han sido suficientes para lograr un control de los niveles de glucemia o cuando metformina no es tolerada o está contraindicada” (alineada con el primer párrafo de la sugerencia del Acta de unificación)
2. Modificar la contraindicación “Hipoglucemia” por la siguiente contraindicación: “Episodio agudo de hipoglucemia”
3. No considerar dentro de las precauciones del Acta: “el incremento del riesgo de mortalidad cardiovascular con hipoglucemiantes orales, incluyendo las sulfonilureas”

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 26 de 2018 numeral 3.1.13.3., en el sentido de

1. La Sala recomienda ajustar las indicaciones mencionadas en el Acta No. 26 de 2018 numeral 3.1.13.3., a la siguiente indicación:

Indicaciones:

Tratamiento en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2 cuando la dieta adecuada, el ejercicio y metformina no han sido suficientes para lograr un control de los niveles de glucemia o cuando metformina no es tolerada o está contraindicada” (alineada con el primer párrafo de la sugerencia del Acta de unificación)

2. La Sala recomienda modificar la contraindicación “Hipoglucemia” por: **Episodio agudo de hipoglucemia” en el ítem de contraindicaciones.**

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3. La sala no recomienda retirar los textos referentes al posible incremento del riesgo de mortalidad cardiovascular, en el ítem de advertencia dado que la evidencia allegada no es suficiente para aclarar la incertidumbre que existe al respecto.

3.4.3. DOLEX CONTRA LOS SINTOMAS DE LA GRIPA

Expediente : 19906457
Radicado : 20191196793
Fecha : 07/10/2019
Interesado : GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Colombia S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclaración del concepto emitido en el Acta No. 20 de 2019 numeral 3.1.9.2, en el sentido de:

1. Aprobar la posología propuesta en la información para el consumidor e información para prescribir versión 11.0 (Septiembre 2019) GDSV4.0 para el producto, teniendo en cuenta que se ajusta al concepto del Acta No. 01 de 2019 SEMNNIMB numeral 3.7.4, para productos OTC que contienen Acetaminofén solo o en combinación.
2. Aceptar las precauciones y advertencias, las cuales fueron ajustadas de acuerdo al concepto en el Acta No. 20 de 2019 SEM numeral 3.1.9.2.

Con base en las anteriores consideraciones, amablemente se solicita la aclaración y reconsideración del concepto emitido en Acta No. 20 de 2019 numeral 3.1.9.2 y se proceda a aprobar:

- Dosificación / Grupo etario
- Precauciones y advertencias
- Información para Prescribir versión 11.0 (Septiembre 2019) GDSV4.0
- Información para el Consumidor versión 11.0 (Septiembre 2019) GDSV4.0 (esta información será usada para la generación de textos en etiquetas)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta No. 20 de 2019 numeral 3.1.9.2., teniendo en cuenta que en dicha Acta se emitió concepto acerca de dosificación, precauciones y advertencias.

3.4.5. MINOXIDIL

Radicado : 20191236924
Fecha : 27/11/2019
Interesado : Procaps S.A.

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 02 de 2017 segunda parte, numeral 3.2.1, respecto a la condición de venta: con fórmula médica, ya que existen productos aprobados por el Invima sin fórmula médica, para el Minoxidil en las siguientes formas farmacéuticas: gel, loción, crema, espuma. Adicionalmente, el Minoxidil se encuentra en el listado OTC, publicado en junio de 2019.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 02 de 2017 segunda parte, numeral 3.2.1, en el sentido de corregir la condición de venta, siendo lo correcto: sin fórmula médica, y no como aparece en el Acta mencionada.

3.4.6. GYNOCANESTEN CLOTRIMAZOL 500 mg ÓVULO

Radicado : 20191236920
Fecha : 27/11/2019
Interesado : Procaps S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 18 de 2014 numeral 3.1.5.3, en cuanto a las precauciones y advertencias, ya que el texto cita una forma farmacéutica diferente al producto de la referencia: relaciona crema, siendo lo correcto óvulo.

CONCEPTO: Revisada la la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 18 de 2014 numeral 3.1.5., en el sentido de corregir forma farmacéutica, siendo lo correcto óvulo, y no como aparece en el Acta mencionada.

Siendo las 16:00 del día 20 de Abril de 2020, se da por terminada la sesión extraordinaria.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEM

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEM

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEM

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM

MÓNICA DANIELA VELANDIA FONSECA
Profesional del Grupo de Apoyo a las Salas
Especializadas

JUDITH DEL CARMEN MESTRE ARELLANO
Directora Técnica de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEM

Acta No. 13 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018