



La salud
es de todos

Minsalud

**COMISIÓN REVISORA
SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS
ACTA No.23**

SESIÓN ORDINARIA

26 y 27 DE AGOSTO DE 2019

SESIÓN EXTRAORDINARIA

19 y 20 DE SEPTIEMBRE DE 2019

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
 - 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS**
 - 3.1.3 Producto Nuevo**
 - 3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación**
 - 3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica**
 - 3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración**
 - 3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia**
 - 3.1.8 Protocolo de biodisponibilidad y bioequivalencia**
 - 3.1.9 Modificación de dosificación y posología**
 - 3.1.13 Unificaciones**
 - 3.1.14 Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias**
 - 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 y extraordinaria de la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, en la sala de Juntas del INVIMA, previa verificación del quórum:

Jorge Eliecer Olarte Caro
Jesualdo Fuentes González

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

José Gilberto Orozco Díaz*
Manuel José Martínez Orozco
Mario Francisco Guerrero Pabón
Judith Del Carmen Mestre Arellano

Secretaria de la Sala Especializada de Medicamentos
Gicel Karina López González

*sesiones de agosto

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Acta No. 20 de 2019 SEM y se acepta en su totalidad

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.3 PRODUCTO NUEVO

3.1.3.1. VITAMINA D3 (COLECALCIFEROL) 1000 UI. TABLETAS RECUBIERTAS VITAMINA D3 (COLECALCIFEROL) 2000 UI. TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20155510
Radicado : 20181253867 / 20191107576
Fecha : 07/06/2019
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S.

Composición:

- Cada presentación contiene vitamina D3 (Colecalciferol) 1000 UI
- Cada presentación contiene vitamina D3 (Colecalciferol) 2000 UI

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones:

Tratamiento de las deficiencias orgánicas de Vitamina D.
Prevención de las fracturas osteoporóticas y reducción de la pérdida ósea post menopáusica

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.
- Hipercalcemia y/o hipercalcemia.
- Hipervitaminosis D.
- Enfermedad hepática aguda.
- Presencia de calcificaciones metastásicas.
- Administrarse con precaución en el embarazo ni durante el periodo de lactancia.
- Adminístrese con precaución en pacientes con litiasis o insuficiencia renal.

Precauciones y advertencias:

- Es recomendable evitar su uso en pacientes con cáncer de endometrio o seno.
- Administrar con precaución en pacientes con HTA, trastornos hepáticos, trastornos renales, diabetes mellitus, migraña severa, lupus eritematoso sistémico. Se deberá hacer vigilancia estricta de función renal, cardíaca y glucosa en pacientes con las enfermedades correspondientes de base.
- Administrar con precaución en pacientes recibiendo tratamiento para enfermedad cardiovascular (ver sección de interacciones medicamentosas – glucósidos cardíacos, incluyendo digitálicos)
- Suspender el tratamiento en caso de presentarse ictericia o deterioro de la función hepática, aumento de la presión arterial o cefalea tipo migrañosa.
- La vitamina D debe ser utilizada con precaución en pacientes con deterioro de la función renal y se debe monitorizar su efecto sobre los niveles de calcio y fosfato. Debe tenerse en cuenta el riesgo de calcificaciones en tejidos blandos.
- La vitamina D debe prescribirse con precaución en pacientes con Sarcoidosis debido a un posible aumento de la forma activa del colecalciferol, también deben monitorizarse los niveles de calcio en suero y orina.
- No hay evidencia clara sobre la relación entre suplementación con vitamina D y la aparición de cálculos renales, aunque dicha relación es plausible especialmente en pacientes que se haga suplementación simultánea con calcio.
- El contenido de la vitamina D (1000 o 2000 UI) debe ser considerado cuando se prescriban otros productos medicinales que contengan vitamina D o cuando se realice una suplementación alimentaria con vitamina D.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- El metabolito de la vitamina D puede ingresar a la circulación fetal y puede ser excretada a través de la leche materna, por lo que debe administrarse con precaución en el embarazo ni en la lactancia.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas generalmente están asociadas con la sobredosis de vitamina D, lo cual conlleva a un aumento en los niveles de calcio en plasma. Estas se describen como poco frecuentes ($>1/1000$ a $<1/100$), tales como la hipercalcemia e hipercalciuria y reacciones raras ($>1/10000$ a $<1/1000$) como desórdenes subcutáneos y relacionados con la piel como prurito, rash y urticaria; y desórdenes gastrointestinales como constipación, náuseas, dolor abdominal y diarrea. Finalmente se describen desórdenes del sistema inmune de frecuencia desconocida, los cuales están relacionados con reacciones de hipersensibilidad como angioedema y edema laríngeo.

Interacciones:

- El uso concomitante de antiepilépticos (Fenitoína, barbitúricos), glucocorticoides y otros medicamentos inductores de enzimas hepáticas, pueden reducir el efecto de la Vitamina D3 mediante su inactivación metabólica, aumentando sus requerimientos.
- La administración de Vitamina D3 puede aumentar el riesgo de toxicidad por digitálicos u otros glucósidos cardíacos, precipitando la aparición de arritmias cardíacas. En estos casos se requieren controles electrocardiográficos y monitorización médica estricta.
- La absorción gastrointestinal de Vitamina D3 puede reducirse por el tratamiento simultáneo con resinas intercambiadoras de iones como la Colestiramina, hidrocloreto de Colestipol, Orlistat, o algunos laxantes como el aceite de Parafina.
- Algunos agentes citotóxicos como la Actinomicina y los antifúngicos imidazólicos interfieren con la actividad de la Vitamina D3 inhibiendo la conversión de 25-hidroxivitamina D a 1,25 dihidroxivitamina D, mediante la enzima renal 25-hidroxivitaminaD-1-hidroxilasa.
- La interacción con antiácidos que contengan magnesio puede producir hipermagnesemia en pacientes con diálisis crónica.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Administración y Posología:

La pauta de administración de la Vitamina D3 1000 / 2000 UI oral es una o dos tabletas al día, preferiblemente a la misma hora con la cena. Se debe ingerir la tableta entera, no se debe masticar.

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

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Vitamina D3 1000 y 2000 UI, tratamiento oral, debe conservarse en contenedor perfectamente cerrado, en un lugar seco y a temperatura ambiente hasta 30° C.
Mantener fuera del alcance de los niños; si es ingerido, contacte inmediatamente con su médico.

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. 2019004307 emitido mediante Acta No. 06 de 2019 SEM numeral 3.1.5.4, allegando información o justificación de las ventajas o la necesidad de la dosificación diaria frente a las alternativas con regímenes posológicos de más de 1 mes, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181253867

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 06 de 2019 SEM, numeral 3.1.5.4., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia con la siguiente información:

Composición:

- Cada presentación contiene vitamina D3 (Colecalciferol) 1000 UI
- Cada presentación contiene vitamina D3 (Colecalciferol) 2000 UI

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones:

Tratamiento de las deficiencias orgánicas de Vitamina D.

Prevención de las fracturas osteoporóticas y reducción de la pérdida ósea post menopáusica

Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.**

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Hipercalcemia y/o hipercalciuria.**
- **Hipervitaminosis D.**
- **Enfermedad hepática aguda.**
- **Presencia de calcificaciones metastásicas.**
- **Administrar con precaución en el embarazo ni durante el periodo de lactancia.**
- **Adminístrese con precaución en pacientes con litiasis o insuficiencia renal.**

Precauciones y advertencias:

- **Es recomendable evitar su uso en pacientes con cáncer de endometrio o seno.**
- **Administrar con precaución en pacientes con HTA, trastornos hepáticos, trastornos renales, diabetes mellitus, migraña severa, lupus eritematoso sistémico. Se deberá hacer vigilancia estricta de función renal, cardíaca y glucosa en pacientes con las enfermedades correspondientes de base.**
- **Administrar con precaución en pacientes recibiendo tratamiento para enfermedad cardiovascular (ver sección de interacciones medicamentosas – glucósidos cardíacos, incluyendo digitálicos)**
- **Suspender el tratamiento en caso de presentarse ictericia o deterioro de la función hepática, aumento de la presión arterial o cefalea tipo migrañosa.**
- **La vitamina D debe ser utilizada con precaución en pacientes con deterioro de la función renal y se debe monitorizar su efecto sobre los niveles de calcio y fosfato. Debe tenerse en cuenta el riesgo de calcificaciones en tejidos blandos.**
- **La vitamina D debe prescribirse con precaución en pacientes con Sarcoidosis debido a un posible aumento de la forma activa del colecalciferol, también deben monitorizarse los niveles de calcio en suero y orina.**
- **No hay evidencia clara sobre la relación entre suplementación con vitamina D y la aparición de cálculos renales, aunque dicha relación es plausible especialmente en pacientes que se haga suplementación simultánea con calcio.**
- **El contenido de la vitamina D (1000 o 2000 UI) debe ser considerado cuando se prescriban otros productos medicinales que contengan vitamina D o cuando se realice una suplementación alimentaria con vitamina D.**
- **El metabolito de la vitamina D puede ingresar a la circulación fetal y puede ser excretada a través de la leche materna, por lo que debe administrarse con precaución en el embarazo ni en la lactancia.**

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas:

Las reacciones adversas generalmente están asociadas con la sobredosis de vitamina D, lo cual conlleva a un aumento en los niveles de calcio en plasma. Estas se describen como poco frecuentes ($>1/1000$ a $<1/100$), tales como la hipercalcemia e hipercalciuria y reacciones raras ($>1/10000$ a $<1/1000$) como desórdenes subcutáneos y relacionados con la piel como prurito, rash y urticaria; y desórdenes gastrointestinales como constipación, náuseas, dolor abdominal y diarrea. Finalmente se describen desórdenes del sistema inmune de frecuencia desconocida, los cuales están relacionados con reacciones de hipersensibilidad como angioedema y edema laríngeo.

Interacciones:

- El uso concomitante de antiepilépticos (Fenitoína, barbitúricos), glucocorticoides y otros medicamentos inductores de enzimas hepáticas, pueden reducir el efecto de la Vitamina D3 mediante su inactivación metabólica, aumentando sus requerimientos.
- La administración de Vitamina D3 puede aumentar el riesgo de toxicidad por digitálicos u otros glucósidos cardíacos, precipitando la aparición de arritmias cardíacas. En estos casos se requieren controles electrocardiográficos y monitorización médica estricta.
- La absorción gastrointestinal de Vitamina D3 puede reducirse por el tratamiento simultáneo con resinas intercambiadoras de iones como la Colestiramina, hidrocloreto de Colestipol, Orlistat, o algunos laxantes como el aceite de Parafina.
- Algunos agentes citotóxicos como la Actinomicina y los antifúngicos imidazólicos interfieren con la actividad de la Vitamina D3 inhibiendo la conversión de 25- hidroxivitamina D a 1,25 dihidroxivitamina D, mediante la enzima renal 25-hidroxivitaminaD-1-hidroxilasa.
- La interacción con antiácidos que contengan magnesio puede producir hipermagnesemia en pacientes con diálisis crónica.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Administración y Posología:

La pauta de administración de la Vitamina D3 1000 / 2000 UI oral es una o dos tabletas al día, preferiblemente a la misma hora con la cena. Se debe ingerir la tableta entera, no se debe masticar.

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

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Vitamina D3 1000 y 2000 UI, tratamiento oral, debe conservarse en contenedor perfectamente cerrado, en un lugar seco y a temperatura ambiente hasta 30° C. Mantener fuera del alcance de los niños; si es ingerido, contacte inmediatamente con su médico.

Grupo etario: Hombres y Mujeres mayores de 12 años

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 8.2.6.0.N10

Vitamina D3 (Colecalciferol) 1000 UI Tableta Recubierta

Vitamina D3 (Colecalciferol) 2000 UI Tableta Recubierta

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181253867

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

3.1.3.2. LIMICORT 20 MG TABLETAS

Expediente : 20159891
Radicado : 20191011281
Fecha : 08/05/2019
Interesado : Liminal Therapeutics S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 20 mg de Hidrocortisona

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Terapia corticosteroide sistémica

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

Debe tenerse extrema precaución en presencia de insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes mellitus, enfermedades infecciosas, insuficiencia renal crónica y uremia, y tuberculosis

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



quiescente. La suspensión abrupta del tratamiento con hidrocortisona luego del uso crónico puede precipitar insuficiencia suprarrenal aguda como consecuencia de la supresión de la corticotropina de la hipófisis anterior.

Reacciones adversas serias

Tipo Ram: convulsiones

Frecuencia: desconocido

Descripción: convulsiones

Tipo Ram: suprarrenal, supresion

Frecuencia: desconocido

Descripción: atrofia de la corteza suprarrenal

Tipo Ram: suprarrenal, supresion

Frecuencia: desconocido

Descripción: supresión de la secreción de corticotropina

Tipo Ram: tromboembolismo

Frecuencia: desconocido

Descripción: desordenes tromboembólicos

Tipo Ram: sarcoma de kaposi

Frecuencia: desconocido

Descripción: sarcoma de kaposi.

Reacciones adversas no serias

Tipo Ram: miopatía

Frecuencia: Desconocido

Descripción: miopatía

Tipo Ram: vertigo

Frecuencia: desconocido

Descripción: vertigo

Tipo Ram: cefalea

Frecuencia: desconocido

Descripción: cefalea

Tipo Ram: tendón de aquiles, rotura

Frecuencia: desconocido

Descripción: ruptura tendinosa especialmente tendón de aquiles

Tipo Ram: necrosis aseptica de cabeza de femur

Frecuencia: desconocido

Descripción: necrosis aséptica de la cabeza del fémur

Tipo Ram: transaminasa se, aumentada

Frecuencia: desconocido

Descripción: incremento de transaminasas

Tipo Ram: pseudotumor cerebral

Frecuencia: desconocido

Descripción: pseudotumor cerebral

Acta No. 23 de 2019 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Tipo Ram: atrofia muscular
Frecuencia: desconocido
Descripción: atrofia muscular

Interacciones:

Tipo: Medicamento

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

Grupo etario: Niños mayores de 12 años y adultos

Cantidad: 20

Unidad de medida: mg

Cada: 1

Unidad de tiempo: Día(s)

Via de administración: Oral

Indicaciones especiales: Sin indicación especial

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

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que la hidrocortisona 20 mg tabletas ha sido ya evaluado desde el punto de vista farmacológico y por lo tanto se encuentra en la norma farmacológica por lo que no considera hacer una nueva evaluación farmacológica para el producto.

Por lo que la Sala recomienda aprobar la siguiente información:

Composición: Cada Tableta contiene Hidrocortisona Base 20 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Terapia corticosteroide sistémica.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Úlcera péptica, infecciones fúngicas sistémicas, osteoporosis grave, psicosis o antecedentes de las mismas, vacunas (microorganismos vivos atenuados) y lactancia. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave, diabetes mellitus,

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hipertensión arterial, tuberculosis activa, a menos que se utilicen medicamentos quimioterapéuticos.

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

Dosificación y grupo etario: Como terapia de reemplazo: El requerimiento normal es de 10-30 mg día en una dosis única o fraccionada en varias tomas.

La terapia de reemplazo hormonal con Hidrocortisona en el adulto debe idealmente simular el patrón circadiano fisiológico de secreción de cortisol. Para el efecto se recomienda administrar las dos terceras partes de la dosis total diaria en la mañana y el tercio restante en la tarde. El paciente podrá así beneficiarse de un mejor control de los correlatos endocrinos de la enfermedad de base, tales como IMC, TA y HbA 1c. La dosis mayor de estas dos tomas diarias asimétricas puede suplirse cómodamente con la presentación de Hidrocortisona en Tabletas de 20mg.

Reemplazo Hormonal Corticosteroide en el Adulto

En la terapia de reemplazo hormonal Corticosteroide en la Insuficiencia Adrenal en el adulto (incluidos en la CIE bajo los numerales E25 a E27), sea por Insuficiencia Adrenal Primaria (Enfermedad de Addison, Hiperplasia Suprarrenal Congénita) o Insuficiencia Adrenal Secundaria, se utilizan Glucocorticoides (hidrocortisona, dexametasona, prednisolona) y mineralocorticoides (fludrocortisona). La hidrocortisona es de primera elección debido a que, por su corta vida media, puede ser administrada en pulsos que reproducen el patrón circadiano de liberación de cortisol endógeno. El objetivo del tratamiento es mejorar la calidad de vida, corregir el déficit de glucocorticoides y mineralocorticoides y reducir los signos de hiperandrogenismo en las niñas/mujeres. Es difícil reducir el exceso de andrógenos sin suministrar un exceso de glucocorticoides, así que el tratamiento debe buscar un equilibrio entre suprimir el androgenismo y evitar el hipercortisolismo.

Como Terapia de Reemplazo Hormonal el requerimiento normal en adultos es de 15-45 mg día en una dosis única ó fraccionada en dos dosis. Cuando se utilizan dos dosis diarias pueden suministrarse reproduciendo el ciclo circadiano del cortisol (dosis mayor en la mañana y menor en la tarde), o con ciclo circadiano inverso (dosis menor en la mañana y mayor en la tarde).

Reemplazo hormonal glucocorticoide con temporalidad fisiológica

Existe un ritmo circadiano en la liberación fisiológica de cortisol y de 17-hidroxiprogesterona: las concentraciones alcanzan su nadir alrededor de la media

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



noche, comienzan a ascender en primeras horas de la mañana alcanzando la acrofase alrededor de las 08:30 horas y decreciendo posteriormente en el curso del día.

Actualmente no existe ningún tratamiento glucocorticoide capaz de simular el ritmo circadiano normal del cortisol y no existe consenso acerca de cómo dividir la dosis total diaria del glucocorticoide utilizado. Así, se ha señalado con base en estudios de casos que evalúan la interrelación de cortisol y de 17-hidroxiprogesterona que la dosis más alta de cortisol debe darse en la mañana (12). De otra parte, con el objeto de suprimir la secreción nocturna de ACTH, lograr un control óptimo de los andrógenos adrenales y por ende acceder a un mejor manejo de la Hiperplasia Suprarrenal Congénita, otros centros de investigación consideran que se debe administrar la dosis más grande de glucocorticoides en el momento de acostarse, es decir, usando un patrón circadiano inverso. No existen ensayos clínicos controlados, aleatorizados que comparen los dos regímenes.

Suplencia hormonal circadiana con Hidrocortisona Tabletas de 20mg

Sea que se utilice una simulación del ritmo circadiano fisiológico de secreción de cortisol o un patrón inverso en la administración de la suplencia hormonal con hidrocortisona, la presentación de Hidrocortisona en Tabletas de 20mg facilita el cumplimiento de la terapia y ofrece mayor comodidad al paciente para tomar la dosis más alta del día, sea con una sola tableta de 20mg, o ajustando la dosis con las tabletas existentes de 5mg y 10mg. De esta manera se reforzarán los beneficios del manejo de la Hiperplasia Suprarrenal Congénita con regímenes que reproduzcan directa o inversamente la temporalidad fisiológica de la secreción de cortisol.

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

Efectos adversos: El riesgo de que se produzcan reacciones adversas con dosis farmacológicas aumenta con la duración del tratamiento o con la frecuencia de administración, y en menor grado con la dosificación.

La administración prolongada de hidrocortisona puede conducir a supresión de la secreción de corticotropina y atrofia de la corteza suprarrenal. Grandes dosis de hidrocortisona pueden producir síntomas típicos del síndrome de Cushing, miopatía, desordenes tromboembólicos, sarcoma de Kaposi, la discontinuación de la terapia puede llevar a remisión clínica, riesgo de paladar hendido, ruptura tendinosa (especialmente tendón de Aquiles), necrosis aséptica de la cabeza del fémur,

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

incremento de transaminasa, pseudotumor cerebral, convulsiones, vértigo, cefalea, atrofia muscular.

Via de administración: Oral

Condición de venta: con fórmula médica

3.1.4. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA ASOCIACIÓN

3.1.4.1. FUROATO DE MOMETASONA 0.1% + TAZAROTENO 0.1%. EMULGEL

Expediente : 20164711
Radicado : 20191112182
Fecha : 13/06/2019
Interesado : Laboratorios Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición: Cada envase dual contiene 10 g de Furoato de Mometasona 0,1% Crema + 10 g de Tazaroteno 0,1% Gel

Forma farmacéutica: Emulgel

Indicaciones:

Tratamiento tópico de la psoriasis estable en placa que compromete menos del 20% de la superficie corporal.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los componentes de la fórmula.
- Embarazo y lactancia.
- Se debe evitar la administración en zonas extensas, especialmente en lactantes y en niños.
- No se recomienda su administración en pacientes con acné, rosácea, dermatitis perioral, tuberculosis cutánea y/o enfermedades virales de la piel

Precauciones y advertencias:

- Se debe evitar el tratamiento continuo a largo plazo con mometasona (especialmente en niños), pues se podría presentar supresión adrenal. En caso de lesiones inflamatorias sobre infectadas se debe instaurar el tratamiento anti infeccioso

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



adecuado y de acuerdo con cada caso en particular y el criterio médico, considerar la suspensión total o parcial del corticoide.

- 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 vómitos); en estos casos, el paciente debe ser controlado y el tratamiento a seguir es sintomático.
- 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.
- Se debe evitar administración concomitante de cosméticos y/o medicamentos que causen resequedad. No se debe aplicar sobre piel eczematosa, ya que puede causar irritación severa.
- Los climas extremos como el viento y el frío pueden ser más irritantes para pacientes utilizando este producto.
- Debido a mayor susceptibilidad para quemaduras, la exposición a la luz solar (incluso lámparas solares), deben ser evitadas a menos que sean médicamente necesarias. Los pacientes deberán utilizar protección solar mínimo de 15 SPF y ropa de protección con el uso de la crema.
- Pacientes con quemaduras no deberán utilizar el producto hasta no presentar mejoría completa.

Reacciones adversas:

- Raramente, se pueden producir eventos adversos sistémicos relacionados con el furoato de mometasona tópico, incluyendo hipercortisolismo y supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal.
- Se han reportado los siguientes eventos adversos dermatológicos: Prurito, escozor, sensación de ardor, foliculitis, resequedad, erupciones eritematosas y acneiformes y signos de atrofia cutánea.
- Otros eventos adversos reportados menos frecuentemente son: Irritación, hipertrichosis, hipopigmentación, dermatitis peri oral, dermatitis de contacto, estrías y miliaria.
- Al igual que otros corticoides tópicos, se pueden producir otros eventos adversos: Reacciones de tipo alérgico, rash, pápulas o pústulas, telangiectasias, lesiones purpúricas, dilatación de los vasos sanguíneos superficiales, parestesias.
- Los corticoides tópicos pueden alterar la estructura y función epidérmica (usualmente asociado en mayor grado con los tratamientos prolongados), por lo cual se puede producir atrofia de la piel o signos de atrofia (equimosis, adelgazamiento de la piel, incremento en el brillo de la piel, pérdida de las marcas o pliegues naturales de la piel); estos últimos efectos se encuentran asociados tanto con la inhibición de la proliferación de los queratinocitos, como con la aceleración de la maduración de los mismos.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- La terapia corticoide prolongada también puede alterar la diferenciación epidérmica, ocasionando una disminución de la formación de gránulos queratohialinos, como también disminución de la expresión de varias proteínas marcadoras de la diferenciación epidérmica.
- Al igual que ocurre con otros corticoides, se pueden presentar infecciones dermatológicas secundarias.
- El uso de tazaroteno en psoriasis podría inducir prurito, ardor, quemadura, eritema, empeoramiento de la psoriasis, erupción, descamación, dermatitis irritante por contacto, agrietamiento, sangrado y sequedad de la piel. La incidencia de estos efectos adversos es muy baja.

Interacciones:

- Medicamentos dermatológicos y cosméticos que posean un fuerte efecto deshidratante o astringente emporan el cuadro.
- Medicamentos con efecto fotosensibilizante (tiazidas, tetraciclinas, fluoroquinolonas, fenotiazinas, sulfonamidas) pueden aumentar el riesgo potencial de fototoxicidad.
- 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.

Vía de administración: Tópica

Dosificación y Grupo etario:

Administración y Posología:

La pauta de administración de Mometasona 0,1% 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.

Posteriormente y de acuerdo con la evolución y el criterio médico, se recomienda reducir la dosis y/o la frecuencia de aplicación.

A no ser que el criterio médico y el riesgo/beneficio lo justifiquen, no se recomienda el tratamiento por más de 2 semanas consecutivas. Una vez se haya logrado adecuado control

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

de la enfermedad, la terapia debe ser discontinuada; de igual manera, si no se observa mejoría dentro de un tiempo determinado preestablecido, se recomienda reevaluar el diagnóstico.

Grupo Etario: Hombres y Mujeres mayores de 12 años.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Información para prescribir allegada mediante radicado 20191112182

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

Composición: Cada envase dual contiene 10 g de Furoato de Mometasona 0,1% Crema + 10 g de Tazaroteno 0,1% Gel

Forma farmacéutica: Emulgel

Indicaciones:

Tratamiento tópico de la psoriasis estable en placa en mayores de 12 años de edad que compromete menos del 20% de la superficie corporal cuando no hay respuesta adecuada con alguno de los principios activos por separado.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los componentes de la fórmula.
- Embarazo y lactancia.
- Se debe evitar la administración en zonas extensas, especialmente en lactantes y en niños.
- No se recomienda su administración en pacientes con acné, rosácea, dermatitis peri oral, tuberculosis cutánea y/o enfermedades virales de la piel

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones y advertencias:

- Se debe evitar el tratamiento continuo a largo plazo con mometasona (especialmente en niños), pues se podría presentar supresión adrenal. En caso de lesiones inflamatorias sobre infectadas se debe instaurar el tratamiento anti infeccioso adecuado y de acuerdo con cada caso en particular y el criterio médico, considerar la suspensión total o parcial del corticoide.
- 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 vómitos); en estos casos, el paciente debe ser controlado y el tratamiento a seguir es sintomático.
- 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.
- Se debe evitar administración concomitante de cosméticos y/o medicamentos que causen resequedad. No se debe aplicar sobre piel eczematosa, ya que puede causar irritación severa.
- Los climas extremos como el viento y el frío pueden ser más irritantes para pacientes utilizando este producto.
- Debido a mayor susceptibilidad para quemaduras, la exposición a la luz solar (incluso lámparas solares), deben ser evitadas a menos que sean médicamente necesarias. Los pacientes deberán utilizar protección solar mínimo de 15 SPF y ropa de protección con el uso de la crema.
- Pacientes con quemaduras no deberán utilizar el producto hasta no presentar mejoría completa.

Reacciones adversas:

- Raramente, se pueden producir eventos adversos sistémicos relacionados con el furoato de mometasona tópico, incluyendo hipercortisolismo y supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal.
- Se han reportado los siguientes eventos adversos dermatológicos: Prurito, escozor, sensación de ardor, foliculitis, resequedad, erupciones eritematosas y acneiformes y signos de atrofia cutánea.
- Otros eventos adversos reportados menos frecuentemente son: Irritación, hipertrichosis, hipopigmentación, dermatitis peri oral, dermatitis de contacto, estrías y miliaria.
- Al igual que otros corticoides tópicos, se pueden producir otros eventos adversos: Reacciones de tipo alérgico, rash, pápulas o pústulas, telangiectasias,

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



lesiones purpúricas, dilatación de los vasos sanguíneos superficiales, parestesias.

- Los corticoides tópicos pueden alterar la estructura y función epidérmica (usualmente asociado en mayor grado con los tratamientos prolongados), por lo cual se puede producir atrofia de la piel o signos de atrofia (equimosis, adelgazamiento de la piel, incremento en el brillo de la piel, pérdida de las marcas o pliegues naturales de la piel); estos últimos efectos se encuentran asociados tanto con la inhibición de la proliferación de los queratinocitos, como con la aceleración de la maduración de los mismos.
- La terapia corticoide prolongada también puede alterar la diferenciación epidérmica, ocasionando una disminución de la formación de gránulos queratohialinos, como también disminución de la expresión de varias proteínas marcadoras de la diferenciación epidérmica.
- Al igual que ocurre con otros corticoides, se pueden presentar infecciones dermatológicas secundarias.
- El uso de tazaroteno en psoriasis podría inducir prurito, ardor, quemadura, eritema, empeoramiento de la psoriasis, erupción, descamación, dermatitis irritante por contacto, agrietamiento, sangrado y sequedad de la piel. La incidencia de estos efectos adversos es muy baja.

Interacciones:

- Medicamentos dermatológicos y cosméticos que posean un fuerte efecto deshidratante o astringente emporan el cuadro.
- Medicamentos con efecto fotosensibilizante (tiazidas, tetraciclinas, fluoroquinolonas, fenotiazinas, sulfonamidas) pueden aumentar el riesgo potencial de fototoxicidad.
- La interacción entre tazaroteno y los diuréticos tiazídicos, las fenotiazinas, las fluoroquinolonas, sulfonamidas y tetraciclinas aumenta el riesgo de fototoxicidad 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.

Vía de administración: Tópica

Dosificación y Grupo etario:

Administración y Posología:

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

La pauta de administración de Mometasona 0,1% 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.

Posteriormente y de acuerdo con la evolución y el criterio médico, se recomienda reducir la dosis y/o la frecuencia de aplicación.

A no ser que el criterio médico y el riesgo/beneficio lo justifiquen, no se recomienda el tratamiento por más de 2 semanas consecutivas. Una vez se haya logrado adecuado control de la enfermedad, la terapia debe ser descontinuada; de igual manera, si no se observa mejoría dentro de un tiempo determinado preestablecido, se recomienda reevaluar el diagnóstico.

Grupo Etario: Hombres y Mujeres mayores de 12 años.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 13.1.10.0.N20

Furoato de Mometasona + Tazaroteno. 10 g (0,1%) y 10 g 0,1%. Crema, Gel. Emulgel

Adicionalmente, la información para prescribir debe presentarse junto con la solicitud del registro sanitario, ajustado a la presente indicación.

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

3.1.4.2. DAPSONA 5% + TAZAROTENO 0.1%. GEL

Expediente : 20164712
Radicado : 20191112198
Fecha : 13/06/2019
Interesado : Laboratorios Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición:

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

Forma farmacéutica: Gel

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.
- Se debe evitar administración concomitante de cosméticos y/o medicamentos que causen resequedad. No debe ser utilizado en pieles eczematosas, 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,

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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
- 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:

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que para evaluar en forma integral se requiere que el interesado justifique las ventajas en eficacia y seguridad del uso a dosis fijas de los medicamentos de la asociación por cuanto el interesado no presenta información en este sentido.

3.1.4.3. BIFRIL® PLUS TABLETAS

Expediente : 20164728
Radicado : 20191112579
Fecha : 13/06/2019
Interesado : A. Menarini Latin America S.L.U.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 30 mg de Zofenopril Cálcico, equivalente a 28.7 mg de Zofenopril + 12.5 mg de Hidroclorotiazida (HCTZ)

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Tratamiento de la hipertensión esencial

Contraindicaciones:

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Segundo y tercer trimestre del embarazo.
- Hipersensibilidad a zofenopril o a algún otro IECA.
- Hipersensibilidad a hidroclorotiazida o a alguna otra sustancia derivada de la sulfonamida.
- Hipersensibilidad a alguno de los excipientes
- Antecedentes de edema angioneurótico asociado a un tratamiento previo con IECA.
- Uso concomitante de sacubitril/valsartan. El tratamiento con BIFRIL PLUS no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de sacubitril/valsartan
- Edema angioneurótico idiopático/hereditario.
- Insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).
- Estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis unilateral de la arteria renal en casos de un solo riñón.
- El uso concomitante de BIFRIL PLUS con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²).

Precauciones y advertencias:

Zofenopril

Hipotensión:

Al igual que sucede con otros IECAs y diuréticos, BIFRIL PLUS puede causar una importante disminución de la presión arterial especialmente después de la primera dosis, aunque raramente se observa hipotensión sintomática en pacientes hipertensos sin complicaciones.

Es más probable que se produzca en pacientes con depleción de volumen y electrolitos secundario a tratamiento diurético, restricción de sal en la dieta, diálisis, diarrea o vómitos, o en aquellos pacientes con hipertensión grave renina-dependiente.

En pacientes con insuficiencia cardíaca, con o sin insuficiencia renal asociada, se ha observado hipotensión sintomática. Esto es más probable que ocurra en pacientes con grados de insuficiencia cardíaca más graves, como reflejo del uso de altas dosis de diuréticos del asa, hiponatremia o deterioro de la función renal.

En pacientes con mayor riesgo de hipotensión sintomática, el tratamiento debe iniciarse bajo estricta supervisión médica, preferentemente en el hospital, con dosis bajas y una valoración minuciosa del escalado de dosis. Si es posible, el tratamiento con diuréticos se debe interrumpir temporalmente cuando se inicie la terapia con BIFRIL PLUS.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe tener estas mismas precauciones con los pacientes con angina de pecho o enfermedad cerebrovascular en los que una disminución excesiva de la presión arterial podría provocar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Si se produce una hipotensión, debe colocarse al paciente en decubito supino. Puede ser necesario reponer volumen con solución fisiológica intravenosa. El manejo efectivo de la hipotensión que puede aparecer tras la dosis inicial no exime de un cuidadoso ajuste de las dosis posteriores de cada uno de los componentes del fármaco.

Pacientes con hipertensión renovascular:

El tratamiento con IECAs conlleva un mayor riesgo de hipotensión grave y de insuficiencia renal en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o con estenosis de dicha arteria en caso de un único riñón funcional. El tratamiento con diuréticos también puede contribuir a ello. La disminución de la función renal puede ocurrir con sólo alteraciones leves de los niveles de creatinina sérica incluso en pacientes con estenosis unilateral de la arteria renal.

En estos pacientes, el tratamiento debe iniciarse bajo una estrecha supervisión médica con dosis bajas, una cuidadosa titulación de dosis y la monitorización de la función renal.

Pacientes con insuficiencia renal:

Debe realizarse un control estricto de la función renal durante el tratamiento siempre que sea necesario. Se han notificado casos de insuficiencia renal asociada a IECAs, principalmente en pacientes con insuficiencia cardíaca grave o con nefropatía subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal. Algunos pacientes con nefropatía preexistente no manifiesta presentan aumento de las concentraciones plasmáticas de urea y creatinina, especialmente con la administración concomitante de un diurético. En estos casos puede que sea necesario reducir la dosis de los componentes individuales. Se recomienda una estricta supervisión de la función renal durante las primeras semanas de tratamiento.

Pacientes sometidos a diálisis:

Los pacientes sometidos a diálisis que utilizan membranas de poliacrilonitrilo de alto flujo (p. ej. AN 69) y tratados con IECAs pueden presentar reacciones anafilactoides, como edema facial, rubefacción, hipotensión y disnea en los minutos siguientes al inicio de la hemodiálisis. En estos casos se recomienda utilizar una membrana alternativa o un medicamento antihipertensivo alternativo.

No se han determinado la eficacia y seguridad de zofenopril en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio sometidos a hemodiálisis. Por tanto, no debe utilizarse en estos pacientes.

Aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL):

Los pacientes tratados con un IECA y sometidos a aféresis de LDL con sulfato de dextrano pueden presentar reacciones anafilactoides similares a las observadas en los pacientes

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sometidos a hemodiálisis con membranas de alto flujo (ver arriba). Se recomienda utilizar un antihipertensivo de otra clase en estos pacientes.

Reacciones anafilácticas durante desensibilización o tras picaduras de insectos: Rara vez, los pacientes a los que se les ha administrado IECAs durante un tratamiento de desensibilización (p.ej. veneno de himenópteros) o tras picaduras de insectos experimentaron reacciones anafilactoides potencialmente mortales. En estos pacientes, estas reacciones se han evitado interrumpiendo temporalmente el tratamiento con IECAs pero han reaparecido al administrar de nuevo el medicamento de manera involuntaria. Por lo tanto, debe tenerse cuidado en pacientes tratados con IECAs que se someten a procedimientos de desensibilización.

Trasplante de riñón:

No hay datos experimentales referentes a la administración de BIFRIL PLUS en pacientes sometidos a un trasplante reciente de riñón. Por tanto, no se recomienda su uso en pacientes trasplantados.

Hiperaldosteronismo primario:

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no responderán generalmente a los fármacos antihipertensivos que actúan inhibiendo el sistema renina-angiotensina. Por tanto, no se recomienda el uso de Zofenopril.

Hipersensibilidad/Angioedema:

Los pacientes tratados con IECAs pueden presentar angioedema facial, de las extremidades, labios, mucosas, lengua, glotis y/o laringe, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento. No obstante, en casos excepcionales, puede producirse un angioedema grave tras un tratamiento a largo plazo con un IECA. En estos casos, se debe interrumpir el tratamiento rápidamente y sustituirse por un antihipertensivo de otra clase.

El angioedema de lengua, glotis o laringe puede resultar mortal. El tratamiento de emergencia debe incluir al menos la administración de una solución de adrenalina subcutánea inmediata 1:1000 (0,3 a 0,5 ml) o adrenalina intravenosa lenta 1 mg/ml (diluida según las instrucciones) y un estricto control electrocardiográfico y de la presión arterial. Se debería hospitalizar al paciente, tenerlo en observación durante al menos de 12 a 24 horas y no darle de alta hasta que los síntomas hayan remitido por completo.

Incluso en los casos en los que la inflamación tan sólo afecta a la lengua, sin distress respiratorio, puede ser necesario controlar al paciente ya que el tratamiento con antihistamínicos y corticosteroides puede no ser suficiente.

Los IECAs causan un mayor índice de angioedema en pacientes de raza 7negra en comparación con pacientes de otras razas.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado con la terapia de IECAs pueden tener mayor riesgo de padecer angioedema durante el tratamiento con IECAs.

El uso concomitante de IECA con sacubitril/valsartán está contraindicado debido al riesgo elevado de sufrir angioedema. El tratamiento con sacubitril/valsartán no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de BIFRIL PLUS. El tratamiento con BIFRIL PLUS no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de sacubitril/valsartán.

El uso concomitante de IECA con racecadotril, inhibidores de mTOR (p. ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina puede aumentar el riesgo de angioedema (p. ej., hinchazón de las vías aéreas o la lengua, con o sin deterioro respiratorio). Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con racecadotril, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina en un paciente que ya esté tomando un IECA

Tos:

Durante el tratamiento con IECAs puede aparecer tos seca no productiva que desaparece con la interrupción del tratamiento. La tos inducida por los IECAs debe ser considerada como parte del diagnóstico diferencial de la tos.

Fallo hepático:

Raramente, los IECAs se han asociado con un síndrome que se inicia con ictericia colestática y progresa a necrosis hepática fulminante y (algunas veces) muerte. El mecanismo de este síndrome es desconocido. Debe suspenderse el tratamiento con IECAs y realizar un seguimiento médico adecuado de aquellos pacientes que presentan ictericia o elevaciones marcadas de enzimas hepáticos.

Hiperpotasemia:

Puede producirse hiperpotasemia durante el tratamiento con IECA porque inhiben la liberación de aldosterona. El efecto no suele ser significativo en pacientes con función renal normal y se ve atenuado normalmente por la pérdida simultánea de potasio que provocan los diuréticos tiazídicos. Son pacientes de riesgo de hiperpotasemia los que tienen insuficiencia renal, diabetes mellitus, hipoaldosteronismo o aquellos que toman concomitantemente diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de sal que contienen potasio, trimetoprima o cotrimoxazol, también conocido como trimetoprima/sulfametoxazol, heparina y, en especial, antagonistas de la aldosterona o bloqueadores del receptor de la angiotensina.

Los diuréticos ahorradores de potasio se deben usar con precaución en pacientes que reciben IECA, y se debe controlar la función renal y el potasio en sangre. Si el uso concomitante de los medicamentos anteriormente mencionados se considera adecuado, se recomienda una evaluación periódica del potasio sérico

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Cirugía/anestesia:

Los IECAs pueden provocar hipotensión o incluso shock hipovolémico en pacientes sometidos a cirugía mayor o durante la anestesia, ya que pueden bloquear la formación de angiotensina II secundaria a la liberación compensatoria de renina. Si no es posible suspender el tratamiento con el IECA, debe controlarse cuidadosamente el volumen plasmático e intravascular.

Estenosis aórtica y de la válvula mitral /cardiomiopatía hipertrófica:

Los IECA deben utilizarse con precaución en pacientes con estenosis de la válvula mitral y reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y deben evitarse en caso de shock cardiogénico y alteración hemodinámica significativa.

Neutropenia/agranulocitosis:

Se han descrito casos de neutropenia / agranulocitosis, trombocitopenia y anemia en pacientes que toman IECAs. El riesgo de neutropenia parece depender de la dosis y el tipo de IECA así como del estado clínico del paciente. Raramente se produce en pacientes sin complicaciones, pero puede aparecer en pacientes con algún grado de insuficiencia renal, especialmente cuando se asocia a enfermedades vasculares del colágeno, por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia y tratamiento con fármacos inmunosupresores, tratamiento con alopurinol o procainamida, o a una combinación de estos factores. Algunos de estos pacientes desarrollan infecciones graves, que en algunos casos no responden a antibioterapia intensiva.

Si se administra zofenopril a estos pacientes, se les debe advertir que se les hará un recuento de leucocitos y una fórmula leucocitaria antes de empezar el tratamiento, cada 2 semanas durante los 3 primeros meses de tratamiento con zofenopril y después periódicamente. Mientras dure el tratamiento los pacientes deben comunicar cualquier signo de infección (ej.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



dolor de garganta, fiebre) cuando se les realice la fórmula leucocitaria. Si se detectase o sospechase una neutropenia (menos de 1000 neutrófilos/mm³), debe suspenderse el tratamiento con Zofenopril y la medicación concomitante. La neutropenia es reversible una vez que se suspende el tratamiento con IECAs.

Psoriasis:

Los IECAs deben utilizarse con precaución en pacientes con psoriasis.

Proteinuria:

La proteinuria puede aparecer especialmente en pacientes con insuficiencia renal previa o que reciben dosis relativamente altas de IECAs. Deberán analizarse las proteínas en orina (tira reactiva en la primera orina de la mañana) antes del tratamiento y periódicamente después de iniciarlo en pacientes con enfermedad renal previa.

Pacientes diabéticos:

Durante el primer mes de tratamiento con un IECA, debe controlarse estrechamente la glucemia en los pacientes diabéticos ya tratados con antidiabéticos orales o insulina.

Litio:

Por lo general, no se recomienda la combinación de litio con BIFRIL PLUS (ver 4.9 Interacciones).

Diferencias étnicas:

Al igual que con otros IECAs, zofenopril puede ser menos efectivo en reducir la presión arterial en personas de raza negra que en personas de raza no negra.

Los IECAs causan un mayor índice de angioedema en pacientes de raza negra en comparación con pacientes de otras razas.

Embarazo:

No se debe iniciar un tratamiento con IECAs durante el embarazo. Las pacientes que estén planificando un embarazo deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos, que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo, salvo que se considere esencial continuar con la terapia con IECAs. Cuando se diagnostique un embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con IECAs, y si es apropiado, se debe iniciar una terapia alternativa.

Hidroclorotiazida

Insuficiencia renal:

En pacientes con enfermedad renal, las tiazidas pueden incrementar la azotemia. Los efectos acumulativos de esta sustancia pueden aparecer en pacientes con insuficiencia renal. Si la insuficiencia renal progresiva se hace evidente a través de un aumento de nitrógeno no

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



proteico, debe reevaluarse cuidadosamente el tratamiento, valorando la supresión del tratamiento diurético.

Insuficiencia hepática:

Las tiazidas deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva, ya que alteraciones menores del balance hidroelectrolítico pueden precipitar un coma hepático.

Efectos metabólicos y endocrinos:

El tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa. Puede que sea necesario ajustar la dosis de insulina o de hipoglucemiantes orales. Durante el tratamiento con tiazidas puede que se manifieste una diabetes mellitus latente.

El tratamiento con diuréticos tiazídicos se ha asociado a aumentos de los niveles de colesterol y de triglicéridos. También puede provocar hiperuricemia y/o gota en ciertos pacientes.

Desequilibrio electrolítico:

Como con cualquier paciente que reciba diuréticos, se deben realizar determinaciones periódicas de los electrolitos séricos.

Las tiazidas, incluyendo la hidroclorotiazida, pueden producir alteraciones del equilibrio de fluidos o electrolítico (hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Los signos que advierten de la presencia de un desequilibrio de fluidos o electrolítico son sequedad de boca, sed, debilidad, letargia, somnolencia, inquietud, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y molestias gastrointestinales tales como náuseas y vómitos.

Aunque la hipopotasemia puede producirse con el uso de diuréticos tiazídicos, el tratamiento con zofenopril puede reducir la hipopotasemia inducida por diuréticos. El riesgo de hipopotasemia es mayor en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes sometidos a diuresis forzada, en pacientes que reciben una inadecuada ingesta oral de electrolitos y en pacientes que reciben concomitantemente tratamiento con corticosteroides o ACTH.

Con el calor, puede observarse hiponatremia dilucional en pacientes con edema. El déficit de cloruro es generalmente leve y normalmente no requiere tratamiento.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y puede causar un aumento intermitente y leve del calcio sérico en ausencia de alteraciones conocidas del metabolismo del calcio. Una hipercalcemia marcada puede estar indicando un hiperparatiroidismo oculto. Las tiazidas deben suspenderse antes de realizar el test de función paratiroidea.

Las tiazidas aumentan la excreción urinaria de magnesio, lo que puede producir hipomagnesemia.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lupus eritematoso:

Se ha notificado exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico con el uso de tiazidas.

Cáncer de piel no-melanoma:

Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no-melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CEC)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos, con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM.

Se informará a los pacientes tratados con HCTZ del riesgo de CPNM y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de HCTZ en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM.

Test antidopaje:

La hidroclorotiazida contenida en este medicamento puede dar un resultado positivo en el test antidopaje.

Otros:

Pueden producir reacciones de sensibilidad en pacientes con o sin antecedentes de alergia o de asma bronquial.

Se han notificado casos de reacciones de fotosensibilidad con el uso de tiazidas. Si las reacciones de fotosensibilidad aparecen durante el tratamiento, se recomienda interrumpirlo. Si se considera necesario re-administrar diuréticos, se recomienda proteger las zonas expuestas al sol o a los rayos UVA artificiales.

Combinación Zofenopril / Hidroclorotiazida

Además de las advertencias relativas a los componentes por separado, se han observado las siguientes:

Embarazo:

BIFRIL PLUS no está recomendado durante el primer trimestre del embarazo.

Pacientes con insuficiencia renal:

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dados los efectos de zofenopril e hidroclorotiazida en pacientes con alteración de la función renal, BIFRIL PLUS no debe administrarse a pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (aclaramiento de creatinina < 45 ml/min).

Riesgo de hipopotasemia:

La combinación de un inhibidor de la ECA con un diurético no impide que se produzca una hipopotasemia, por tanto, se deben monitorizar periódicamente los niveles séricos de potasio.

Intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp, malabsorción de glucosa-galactosa:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES EN SITUACIONES ESPECIALES

Embarazo

Zofenopril e hidroclorotiazida

Dados los efectos de los componentes individuales de esta combinación en el embarazo, no se recomienda el uso de BIFRIL PLUS durante el primer trimestre del mismo. El uso de BIFRIL PLUS está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

Zofenopril

No se recomienda el uso de IECAs durante el primer trimestre del embarazo.

El uso de IECAs está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

Los datos epidemiológicos referentes al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no han sido concluyentes; sin embargo no puede descartarse un pequeño aumento del riesgo. A menos que se considere necesario continuar el tratamiento con inhibidores de la ECA, las pacientes que planeen un embarazo deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad establecido para usar en el embarazo. Cuando se confirme el embarazo, el tratamiento con inhibidores de la ECA debe ser suspendido inmediatamente, y, si es apropiado, debe iniciarse un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a inhibidores de la ECA durante el segundo y tercer trimestre del embarazo induce fetotoxicidad en humanos (función renal disminuida, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia). Si se ha producido exposición a inhibidores de la ECA a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar controles ecográficos de la función renal y del

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cráneo. Los bebés cuyas madres han tomado inhibidores de la ECA deben ser cuidadosamente observados por si presentan hipotensión.

Hidroclorotiazida

La experiencia que existe en el uso de hidroclorotiazida durante el embarazo es limitada, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales son insuficientes.

La hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Basándose en el mecanismo de acción farmacológico de hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión fetoplacentaria y puede provocar efectos fetales y neonatales, como ictericia, alteración del equilibrio electrolítico y trombocitopenia.

La hidroclorotiazida no se debe usar para el edema gestacional, la hipertensión gestacional o pre-eclampsia ya que existe riesgo de disminución del volumen plasmático e hipoperfusión placentaria sin un efecto beneficioso en el curso de la enfermedad.

La hidroclorotiazida no se debe usar en hipertensión esencial en mujeres embarazadas excepto en situaciones raras en las que no se puede utilizar otros tratamientos.

Lactancia

Debido a que no se dispone de información relativa al uso de BIFRIL PLUS durante la lactancia, no se recomienda su uso, siendo preferible un tratamiento alternativo con un perfil de seguridad mejor establecido durante la lactancia, especialmente en la lactancia de los recién nacidos o de niños prematuros.

Hidroclorotiazida

Hidroclorotiazida se excreta en la leche humana en pequeñas cantidades. Las tiazidas a dosis elevadas producen diuresis intensa y pueden inhibir la producción de leche. No se recomienda el uso de BIFRIL PLUS durante la lactancia. Si se usa BIFRIL PLUS durante la lactancia la dosis debe ser lo más baja posible.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios del efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. A la hora de conducir o manejar máquinas debe tenerse en cuenta que ocasionalmente puede producirse somnolencia, mareo o cansancio.

Reacciones adversas:

En los estudios clínicos controlados realizados con 597 pacientes distribuidos al azar para recibir zofenopril más hidroclorotiazida no se han observado reacciones adversas particulares de esta combinación de fármacos. Las reacciones adversas se limitan a las ya documentadas.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



anteriormente con el zofenopril cálcico o la hidroclorotiazida. La incidencia de reacciones adversas no demostró ninguna correlación con el sexo o la edad de los pacientes.

La tabla que aparece a continuación muestra todas las reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos como probable o posiblemente relacionadas con el tratamiento con zofenopril/hidroclorotiazida 30/12,5. Aparecen enumeradas por órganos y sistemas y ordenadas por convenio según su 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 ($\leq 1/10.000$).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección, bronquitis, faringitis	Poco frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipercolesterolemia, hiperglucemia, hiperlipidemia, hipopotasemia, hiperpotasemia, hiperuricemia.	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea	Frecuentes
	Somnolencia, síncope, hipertonía	Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Poco frecuentes
Trastornos cardíacos	Angina de pecho, fibrilación auricular, infarto de miocardio, palpitaciones	Poco frecuentes
Trastornos vasculares	Rubefacción, hipotensión arterial, hipertensión arterial	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Frecuentes
	Disnea	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, dispepsia, gastritis, gingivitis, sequedad de boca, dolor abdominal	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Angioedema, psoriasis, acné, piel seca, prurito,	Poco frecuentes

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	urticaria	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dorsalgia	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Poliuria	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, síndrome gripal , edema periférico	Poco frecuentes
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil	Poco frecuentes
Exploraciones complementarias	Aumento de la creatinina, pruebas funcionales hepáticas anormales	Poco frecuentes

Información adicional sobre cada uno de los componentes:

Durante el tratamiento con BIFRIL PLUS pueden tener lugar reacciones adversas conocidas en el tratamiento con cada uno de los componentes:

Zofenopril

Las reacciones adversas más comunes características de los IECAs que se produjeron en los estudios clínicos en los pacientes tratados con zofenopril fueron las siguientes:

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, cefalea	Frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Náuseas/vómitos	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Rash	Poco frecuentes
	Angioedema	Rara
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Cansancio	Frecuentes
	Astenia	Poco frecuentes

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han observado las siguientes reacciones adversas asociadas al tratamiento con IECAs:

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: En un pequeño número de pacientes se puede dar agranulocitosis y pancitopenia. Se han notificado casos de anemia hemolítica en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.
- Trastornos endocrinos: No conocida, secreción inadecuada de la hormona antidiurética
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Muy raras hipoglucemia
- Trastornos psiquiátricos: Raras, depresión, cambios de humor, alteraciones del sueño, confusión
- Trastornos del sistema nervioso: Ocasionalmente, parestesia, disgeusia, trastornos del equilibrio
- Trastornos oculares: Raras, visión borrosa
- Trastornos del oído y del laberinto: Raras, tinnitus
- Trastornos cardiacos: Se han notificado casos individuales de taquicardia, palpitaciones, arritmias, angina de pecho, infarto de miocardio por el uso de IECAs asociado a hipotensión.
- Trastornos vasculares: Se ha presentado hipotensión grave después del inicio de la terapia o incremento de la dosis. Ello ocurre especialmente en ciertos grupos de riesgo. Asociado a la hipotensión, pueden aparecer síntomas como vértigo, sensación de debilidad, visión alterada, y raramente, alteraciones de la consciencia (síncope). Raramente se produce enrojecimiento.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:
Raramente se ha descrito disnea, sinusitis, rinitis, glositis, bronquitis y broncoespasmo. En un pequeño grupo de pacientes se ha asociado el uso de IECAs con la aparición de edema angioneurótico, afectando a la cara y a los tejidos orofaríngeos. En casos aislados el edema angioneurótico que afectó a las vías respiratorias altas causó una obstrucción fatal de las mismas.
- Trastornos gastrointestinales: Ocasionalmente puede producirse dolor abdominal, diarrea, estreñimiento y sequedad de boca. Se han descrito casos individuales de pancreatitis e íleo asociados con IECAs. Muy raramente se ha descrito angioedema del intestino delgado.
- Trastornos hepatobiliares: Se han descrito casos individuales de ictericia colestática y hepatitis en asociación con IECAs.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Ocasionalmente, pueden darse reacciones alérgicas y de hipersensibilidad, como prurito, urticaria, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica, erupciones de tipo psoriasis y alopecia. Esto puede ir acompañado de fiebre, mialgia, artralgia, eosinofilia y/o título de ANA aumentado. Raramente puede producirse hiperhidrosis.
- Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Ocasionalmente pueden producirse mialgias
- Trastornos renales y urinarios: Puede producirse insuficiencia renal o intensificarse ésta. Se ha descrito insuficiencia renal aguda. Raramente pueden producirse trastornos de la micción.
- Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Raramente se ha descrito disfunción eréctil.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Muy raramente se ha descrito edema periférico y dolor en el pecho.
- Exploraciones complementarias: Pueden producirse incrementos de urea y creatinina en sangre, reversibles al suspender el tratamiento, especialmente en presencia de insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca grave e hipertensión renovascular. En un número reducido de pacientes se han descrito disminuciones en hemoglobina, hematocrito, plaquetas y recuento de glóbulos blancos. También se han observado incrementos en niveles séricos de enzimas hepáticas y de bilirrubina.

Hidroclorotiazida

Las reacciones adversas que se han notificado con el uso de la hidroclorotiazida sola incluyen lo siguiente:

- Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos): Frecuencia «no conocida»: Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas).

Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM.

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Leucopenia, neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica, insuficiencia de la médula ósea.
- Trastornos del sistema inmunitario: Reacción anafiláctica

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Anorexia, deshidratación, gota, diabetes mellitus, alcalosis metabólica, hiperuricemia, desequilibrio electrolítico (incluyendo hiponatremia, hipopotasemia, hipomagnesemia, hipocloremia e hipercalcemia), hiperglucemia, hiperamilasemia.
- Trastornos psiquiátricos: Apatía, estado de confusión, depresión, nerviosismo, agitación, alteraciones del sueño.
- Trastornos del sistema nervioso: Convulsiones, bajo nivel de consciencia, coma, dolor de cabeza, mareo, parestesia, paresia.
- Trastornos oculares: Xantopsia, visión borrosa, empeoramiento de la miopía, disminución del lagrimeo.
- Trastornos del oído y del laberinto: Vértigo
- Trastornos cardíacos: Arritmias cardíacas, palpitaciones.
- Trastornos vasculares: Hipotensión ortostática, trombosis, embolia, shock.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, edema pulmonar.
- Trastornos gastrointestinales: Boca seca, náuseas, vómitos, molestias estomacales, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, íleo paralítico, flatulencia, sialoadenitis, pancreatitis.
- Trastornos hepatobiliares: Ictericia colestática, colecistitis.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Prurito, púrpura, urticaria, reacciones de fotosensibilidad, rash, lupus eritematoso cutáneo, vasculitis necrotizante, necrólisis epidérmica tóxica.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: Calambres musculares, mialgia.
- Trastornos renales y urinarios: Disfunción renal, insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial, glucosuria.
- Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Disfunción eréctil
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Astenia, pirexia, fatiga, sed.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

- Exploraciones complementarias: Cambios en el electrocardiograma, aumento del colesterol en sangre, aumento de los triglicéridos en sangre.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través de FOREAM ("Formato para reporte de sospecha de eventos adversos a medicamentos" o Adverse Drug Events Report Form) y enviar el informe a INVIMA o al programa de farmacovigilancia de MENARINI COLOMBIA: farmacovigilanciacolombia@menarini.com.co

SOBREDOSIS

Los síntomas de sobredosis son hipotensión arterial grave, shock, estupor, bradicardia, alteraciones electrolíticas y fallo renal.

El tratamiento es sintomático y de soporte. Tras ingerir una sobredosis, debe mantenerse al enfermo bajo una estricta supervisión médica, preferentemente en una unidad de cuidados intensivos. Deben controlarse estrictamente las concentraciones séricas de electrolitos y de creatinina. Las medidas terapéuticas dependen de la naturaleza y la gravedad de los síntomas. Si la ingestión es reciente, pueden aplicarse medidas para prevenir su absorción, como lavado gástrico y administración de sustancias adsorbentes y sulfato sódico. Si se produce hipotensión, debe colocarse al paciente en posición de shock y considerar la utilización de expansores de volumen y/o tratamiento con angiotensina II. La bradicardia y las reacciones vagales intensas deben tratarse mediante la administración de atropina. Puede considerarse la utilización de un marcapasos. Los IECAs pueden eliminarse de la circulación mediante hemodiálisis.

Debe evitarse la utilización de membranas de poliacrilonitrilo de alto flujo.

La sobredosis de hidroclorotiazida está relacionada con la disminución de electrolitos (hipopotasemia, hipocloremia) y deshidratación derivadas de una diuresis excesiva. Los signos y síntomas más comunes de sobredosis son las náuseas y la somnolencia. La hipopotasemia puede producir calambres musculares y/o agravar las arritmias cardíacas asociadas al uso concomitante de glucósidos digitálicos o de ciertos medicamentos antiarrítmicos.

Interacciones:

Zofenopril

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamentos que aumentan el riesgo de angioedema.

El uso concomitante de IECA con sacubitril/valsartan está contraindicado, ya que aumenta el riesgo de angioedema

Uso concomitante no recomendado

Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio: Los IECA atenúan la pérdida de potasio provocada por los diuréticos. Tanto los diuréticos ahorradores de potasio, p. ej., espironolactona, triamtereno o amilorida, como el aporte suplementario de potasio o los sustitutos salinos con potasio pueden llevar a un aumento significativo del potasio sérico. Además, se debe tener cuidado cuando BIFRIL PLUS se administra de forma conjunta con otros medicamentos que aumentan el potasio en sangre, como trimetoprima y cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol), ya que se sabe que trimetoprima actúa como diurético ahorrador de potasio como amilorida. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de BIFRIL PLUS con los medicamentos mencionados anteriormente. Si su uso concomitante está indicado por la presencia de una hipopotasemia documentada, éstos deberán utilizarse con precaución y deberá realizarse frecuentemente un control del potasio sérico y un ECG

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén:

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA.

Uso concomitante con precaución:

Racecadotril, inhibidores de mTOR (p. ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina:

Los pacientes que toman tratamiento concomitante con racecadotril, inhibidores de mTOR (p. ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina pueden tener un mayor riesgo de angioedema.

Diuréticos (tiazidas o diuréticos del asa): El inicio del tratamiento con zofenopril tras el tratamiento previo con dosis elevadas de diuréticos puede producir depleción del volumen con riesgo de hipotensión. Los efectos hipotensores pueden reducirse suspendiendo el diurético, aumentando el volumen o la ingesta de sal o iniciando el tratamiento con una dosis baja de zofenopril.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamentos anestésicos: Los IECAs pueden aumentar el efecto hipotensor de algunas especialidades farmacéuticas anestésicas.

Narcóticos/antidepresivos tricíclicos/antipsicóticos/barbitúricos:

Puede producirse hipotensión postural.

Otros fármacos antihipertensivos (p. ej., betabloqueantes, alfabloqueantes, antagonistas del calcio): Pueden potenciar el efecto antihipertensivo. El tratamiento con nitroglicerina y otros nitratos, u otros vasodilatadores, debe hacerse con precaución.

Cimetidina: Puede aumentar el riesgo de efecto hipotensor.

Ciclosporina: Existe un mayor riesgo de alteración de la función renal cuando se utilizan IECAs simultáneamente. Se puede producir hiperpotasemia durante el uso concomitante de IECA con ciclosporina. Se recomienda controlar con frecuencia el potasio en sangre.

Heparina: Se puede producir hiperpotasemia durante el uso concomitante de IECA con heparina. Se recomienda controlar con frecuencia el potasio en sangre.

Alopurinol, procainamida, corticosteroides sistémicos, agentes citostáticos e inmunosupresivos: Existe un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad cuando se utilizan IECAs simultáneamente. Los datos de otros IECAs indican un mayor riesgo de leucopenia cuando se administran simultáneamente.

Antidiabéticos: Raramente los IECAs pueden potenciar los efectos hipoglucemiantes de la insulina y de los antidiabéticos orales como la sulfonilurea en los diabéticos. En estos casos, puede ser necesario reducir la dosis del antidiabético durante el tratamiento simultáneo con el IECA.

Hemodiálisis con membranas de alto flujo: Existe un mayor riesgo de reacciones anafilactoides cuando se utilizan IECAs simultáneamente.

Simpaticomiméticos: Pueden reducir el efecto antihipertensivo de los IECAs; se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes para confirmar que se obtiene el efecto deseado.

Antiácidos: Reducen la biodisponibilidad de los IECAs.

Alimentos: Pueden reducir la velocidad pero no la magnitud de absorción del zofenopril.

Oro: En pacientes que reciben tratamiento con IECAs, se han observado más frecuentemente reacciones nitritoides (síntomas de vasodilatación incluyendo enrojecimiento, náuseas, mareo

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



e hipotensión, que pueden ser graves) tras recibir oro inyectable (por ejemplo, aurotiomalato sódico).

Información adicional: Enzimas CYP: No se dispone de datos clínicos directos sobre la interacción del zofenopril con otros principios activos metabolizados por las enzimas CYP. No obstante, los estudios metabólicos in vitro con zofenopril no demostraron una interacción potencial con fármacos metabolizados por las enzimas CYP.

Hidroclorotiazida

Uso concomitante con precaución:

Colestiramina y resinas de colestipol: La absorción de hidroclorotiazida se ve afectada por la presencia de resinas de intercambio aniónico. Dosis únicas de colestiramina y resinas de colestipol fijan la hidroclorotiazida y reducen su absorción en el tracto gastrointestinal hasta un 85% y un 43%, respectivamente.

Los diuréticos sulfonamídicos se deben tomar al menos una hora antes o entre 4 y 6 horas después de esta medicación.

Corticosteroides, ACTH, amfotericina B (parenteral), carbenoxolona, laxantes estimulantes: Puede producirse una depleción mayor de electrolitos, especialmente hipopotasemia, cuando se administren concomitantemente con hidroclorotiazida.

Sales de calcio: La administración concomitante con diuréticos tiazídicos puede aumentar los niveles séricos de calcio debido a la disminución de su excreción.

Glucósidos cardíacos: Las tiazidas inducen hipopotasemia o hipomagnesemia que favorecen la aparición de arritmias cardíacas producidas por digitálicos.

Medicamentos asociados a torsades de pointes: A causa del riesgo de hipopotasemia, se debe tener precaución cuando se administre conjuntamente hidroclorotiazida con medicamentos que se asocian a torsades de pointes, por ejemplo algunos antiarrítmicos, algunos antipsicóticos, y otros medicamentos que se sabe que pueden producir torsades de pointes.

Aminas vasopresoras (p. ej. adrenalina): Posible reducción de la respuesta a las aminas vasopresoras, pero no suficiente como para impedir su uso con hidroclorotiazida.

Miorrelajantes, no despolarizantes (p.ej. tubocurarina): Posible aumento de la respuesta al miorrelajante cuando se administra con hidroclorotiazida.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Medicamentos usados en el tratamiento de la gota (probenecid, sulfinpirazona, alopurinol): Puede ser necesario ajustar la dosis de medicamentos uricosúricos ya que la hidroclorotiazida puede aumentar los niveles séricos de ácido úrico. Puede ser necesario aumentar la dosis de probenecid o sulfinpirazona. La coadministración de diuréticos tiazídicos puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al alopurinol.

Información adicional

Interacciones con pruebas de laboratorio: Debido a sus efectos sobre el metabolismo del calcio, las tiazidas pueden interferir en las pruebas de la función tiroidea.

Combinación zofenopril / hidroclorotiazida

Además de las interacciones relacionadas con los componentes por separado, se deben tener en cuantas las siguientes interacciones:

Uso concomitante no recomendado:

Litio: El uso concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar el riesgo de toxicidad por litio y aumentar el riesgo ya incrementado de toxicidad por litio con los IECAs.

Por lo tanto, BIFRIL PLUS no está recomendado en asociación con litio, y en caso de que la combinación sea necesaria, debe monitorizarse cuidadosamente los niveles séricos de litio.

Análisis clínicos: Las tiazidas pueden disminuir los niveles séricos de PBI (Proteínas fijadoras de yodo) sin que haya signos de alteración del tiroides.

Uso concomitante con precaución:

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (incluyendo AAS $\geq 3\text{g/día}$): La administración de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) puede reducir el efecto antihipertensivo de los IECAs y de los diuréticos. Además, se ha descrito que los AINEs y los IECAs tienen un efecto aditivo sobre el aumento del potasio sérico, mientras que la función renal puede disminuir. Estos efectos son en principio reversibles y se producen fundamentalmente en pacientes con insuficiencia renal. Raramente, puede producirse un fallo renal agudo, particularmente en pacientes con la función renal comprometida tales como ancianos o deshidratados.

Alcohol: Aumenta el efecto hipotensor del IECA y la hidroclorotiazida.

Trimetoprim: La administración concomitante de un IECA y tiazidas con trimetoprim aumenta el riesgo de hipercalcemia.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Diuréticos (tiazidas o diuréticos del asa): el tratamiento con diuréticos debe interrumpirse temporalmente cuando se inicie el tratamiento con BIFRIL PLUS

Vía de administración:

BIFRIL PLUS debe utilizarse una vez al día, administrado con o sin alimentos.

Para facilitar la deglución, los comprimidos pueden partirse en 2 mitades y se tomarán a la hora que esté prevista su administración una mitad después de la otra.

Dosificación y Grupo etario:

Adultos

Se recomienda ajustar la dosis con los componentes individuales (es decir, de zofenopril e hidroclorotiazida) antes de cambiar a la combinación de dosis fija.

Siempre que considere clínicamente apropiado, se puede cambiar directamente de la monoterapia a la combinación fija.

Pacientes sin depleción de sal o de volumen

La dosis efectiva habitual es de un comprimido diario.

Pacientes con posible depleción de sal o de volumen

No se recomienda el uso de BIFRIL PLUS.

Personas de edad avanzada (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis en personas de edad avanzada con un aclaramiento de creatinina normal.

No se recomienda utilizar BIFRIL PLUS en personas de edad avanzada con disminución del aclaramiento de creatinina (menos de 45 mL/min).

El aclaramiento de creatinina puede calcularse a partir del nivel sérico de creatinina mediante la fórmula de Cockcroft:

$$\text{Aclaramiento creatinina (mL/min)} = \frac{[(140 - \text{edad}) \times \text{peso (Kg)}]}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)}}$$

Este método proporciona el aclaramiento de creatinina de los varones. Para las mujeres, el valor obtenido debe multiplicarse por 0,85.

Población pediátrica (menores de 18 años)

La seguridad y eficacia de BIFRIL PLUS en niños y adolescentes menores de 18 años no se ha determinado. Por tanto, no se recomienda su uso.

Insuficiencia renal y en diálisis

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

En pacientes hipertensos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina > 45 mL/min) puede utilizarse la misma dosis y el mismo régimen de administración que en pacientes con función renal normal (un comprimido diario).

No se recomienda su utilización en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (aclaramiento de creatinina < 45 mL/min).

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 mL/min) BIFRIL PLUS está contraindicado.

No se recomienda el uso de BIFRIL PLUS en pacientes hipertensos sometidos a diálisis.

Insuficiencia hepática

En pacientes hipertensos con insuficiencia hepática leve a moderada en los que se haya alcanzado ya la dosis de 30 mg de zofenopril, puede utilizarse el mismo régimen de administración que en pacientes con función hepática normal.

BIFRIL PLUS está contraindicado en pacientes hipertensos con insuficiencia hepática grave.

Condición de venta:

- Venta con fórmula médica
- Uso institucional

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
- Inserto allegado mediante radicado 20191112579
- Información para Prescribir allegada mediante radicado 20191112579

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

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 30 mg de Zofenopril Cálcico, equivalente a 28.7 mg de Zofenopril + 12.5 mg de Hidroclorotiazida (HCTZ)

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Tratamiento de la hipertensión esencial en adultos

Contraindicaciones:

- Segundo y tercer trimestre del embarazo.
- Hipersensibilidad a zofenopril o a algún otro IECA.
- Hipersensibilidad a hidroclorotiazida o a alguna otra sustancia derivada de la sulfonamida.
- Hipersensibilidad a alguno de los excipientes
- Antecedentes de edema angioneurótico asociado a un tratamiento previo con IECA.
- Uso concomitante de sacubitril/valsartan. El tratamiento con BIFRIL PLUS no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de sacubitril/valsartan
- Edema angioneurótico idiopático/hereditario.
- Insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).
- Estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis unilateral de la arteria renal en casos de un solo riñón.
- El uso concomitante de BIFRIL PLUS con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²).

Precauciones y advertencias:

Zofenopril

Hipotensión:

Al igual que sucede con otros IECAs y diuréticos, BIFRIL PLUS puede causar una importante disminución de la presión arterial especialmente después de la primera dosis, aunque raramente se observa hipotensión sintomática en pacientes hipertensos sin complicaciones.

Es más probable que se produzca en pacientes con depleción de volumen y electrolitos secundario a tratamiento diurético, restricción de sal en la dieta, diálisis, diarrea o vómitos, o en aquellos pacientes con hipertensión grave renina-dependiente.

En pacientes con insuficiencia cardíaca, con o sin insuficiencia renal asociada, se ha observado hipotensión sintomática. Esto es más probable que ocurra en pacientes con

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



grados de insuficiencia cardíaca más graves, como reflejo del uso de altas dosis de diuréticos del asa, hiponatremia o deterioro de la función renal.

En pacientes con mayor riesgo de hipotensión sintomática, el tratamiento debe iniciarse bajo estricta supervisión médica, preferentemente en el hospital, con dosis bajas y una valoración minuciosa del escalado de dosis. Si es posible, el tratamiento con diuréticos se debe interrumpir temporalmente cuando se inicie la terapia con BIFIRL PLUS.

Se debe tener estas mismas precauciones con los pacientes con angina de pecho o enfermedad cerebrovascular en los que una disminución excesiva de la presión arterial podría provocar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Si se produce una hipotensión, debe colocarse al paciente en decubito supino. Puede ser necesario reponer volumen con solución fisiológica intravenosa. El manejo efectivo de la hipotensión que puede aparecer tras la dosis inicial no exime de un cuidadoso ajuste de las dosis posteriores de cada uno de los componentes del fármaco.

Pacientes con hipertensión renovascular:

El tratamiento con IECAs conlleva un mayor riesgo de hipotensión grave y de insuficiencia renal en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o con estenosis de dicha arteria en caso de un único riñón funcional. El tratamiento con diuréticos también puede contribuir a ello. La disminución de la función renal puede ocurrir con sólo alteraciones leves de los niveles de creatinina sérica incluso en pacientes con estenosis unilateral de la arteria renal.

En estos pacientes, el tratamiento debe iniciarse bajo una estrecha supervisión médica con dosis bajas, una cuidadosa titulación de dosis y la monitorización de la función renal.

Pacientes con insuficiencia renal:

Debe realizarse un control estricto de la función renal durante el tratamiento siempre que sea necesario. Se han notificado casos de insuficiencia renal asociada a IECAs, principalmente en pacientes con insuficiencia cardíaca grave o con nefropatía subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal. Algunos pacientes con nefropatía preexistente no manifiesta presentan aumento de las concentraciones plasmáticas de urea y creatinina, especialmente con la administración concomitante de un diurético. En estos casos puede que sea necesario reducir la dosis de los componentes individuales. Se recomienda una estricta supervisión de la función renal durante las primeras semanas de tratamiento.

Pacientes sometidos a diálisis:

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes sometidos a diálisis que utilizan membranas de poliacrilonitrilo de alto flujo (p. ej. AN 69) y tratados con IECAs pueden presentar reacciones anafilactoides, como edema facial, rubefacción, hipotensión y disnea en los minutos siguientes al inicio de la hemodiálisis. En estos casos se recomienda utilizar una membrana alternativa o un medicamento antihipertensivo alternativo.

No se han determinado la eficacia y seguridad de zofenopril en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio sometidos a hemodiálisis. Por tanto, no debe utilizarse en estos pacientes.

Aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL):

Los pacientes tratados con un IECA y sometidos a aféresis de LDL con sulfato de dextrano pueden presentar reacciones anafilactoides similares a las observadas en los pacientes sometidos a hemodiálisis con membranas de alto flujo (ver arriba). Se recomienda utilizar un antihipertensivo de otra clase en estos pacientes.

Reacciones anafilácticas durante desensibilización o tras picaduras de insectos: Rara vez, los pacientes a los que se les ha administrado IECAs durante un tratamiento de desensibilización (p.ej. veneno de himenópteros) o tras picaduras de insectos experimentaron reacciones anafilactoides potencialmente mortales. En estos pacientes, estas reacciones se han evitado interrumpiendo temporalmente el tratamiento con IECAs pero han reaparecido al administrar de nuevo el medicamento de manera involuntaria. Por lo tanto, debe tenerse cuidado en pacientes tratados con IECAs que se someten a procedimientos de desensibilización.

Trasplante de riñón:

No hay datos experimentales referentes a la administración de BIFRIL PLUS en pacientes sometidos a un trasplante reciente de riñón. Por tanto, no se recomienda su uso en pacientes trasplantados.

Hiperaldosteronismo primario:

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no responderán generalmente a los fármacos antihipertensivos que actúan inhibiendo el sistema renina-angiotensina. Por tanto, no se recomienda el uso de Zofenopril.

Hipersensibilidad/Angioedema:

Los pacientes tratados con IECAs pueden presentar angioedema facial, de las extremidades, labios, mucosas, lengua, glotis y/o laringe, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento. No obstante, en casos excepcionales, puede producirse un angioedema grave tras un tratamiento a largo plazo con un IECA. En estos casos, se debe interrumpir el tratamiento rápidamente y sustituirse por un antihipertensivo de otra clase.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El angioedema de lengua, glotis o laringe puede resultar mortal. El tratamiento de emergencia debe incluir al menos la administración de una solución de adrenalina subcutánea inmediata 1:1000 (0,3 a 0,5 ml) o adrenalina intravenosa lenta 1 mg/ml (diluida según las instrucciones) y un estricto control electrocardiográfico y de la presión arterial. Se debería hospitalizar al paciente, tenerlo en observación durante al menos de 12 a 24 horas y no darle de alta hasta que los síntomas hayan remitido por completo.

Incluso en los casos en los que la inflamación tan sólo afecta a la lengua, sin distress respiratorio, puede ser necesario controlar al paciente ya que el tratamiento con antihistamínicos y corticosteroides puede no ser suficiente.

Los IECAs causan un mayor índice de angioedema en pacientes de raza 7negra en comparación con pacientes de otras razas.

Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado con la terapia de IECAs pueden tener mayor riesgo de padecer angioedema durante el tratamiento con IECAs.

El uso concomitante de IECA con sacubitril/valsartán está contraindicado debido al riesgo elevado de sufrir angioedema. El tratamiento con sacubitril/valsartán no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de BIFRIL PLUS. El tratamiento con BIFRIL PLUS no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de sacubitril/valsartán.

El uso concomitante de IECA con racecadotril, inhibidores de mTOR (p. ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina puede aumentar el riesgo de angioedema (p. ej., hinchazón de las vías aéreas o la lengua, con o sin deterioro respiratorio). Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con racecadotril, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina en un paciente que ya esté tomando un IECA

Tos:

Durante el tratamiento con IECAs puede aparecer tos seca no productiva que desaparece con la interrupción del tratamiento. La tos inducida por los IECAs debe ser considerada como parte del diagnóstico diferencial de la tos.

Fallo hepático:

Raramente, los IECAs se han asociado con un síndrome que se inicia con ictericia colestática y progresa a necrosis hepática fulminante y (algunas veces) muerte. El mecanismo de este síndrome es desconocido. Debe suspenderse el tratamiento con IECAs y realizar un seguimiento médico adecuado de aquellos pacientes que presentan ictericia o elevaciones marcadas de enzimas hepáticos.

Hiperpotasemia:

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Puede producirse hiperpotasemia durante el tratamiento con IECA porque inhiben la liberación de aldosterona. El efecto no suele ser significativo en pacientes con función renal normal y se ve atenuado normalmente por la pérdida simultánea de potasio que provocan los diuréticos tiazídicos. Son pacientes de riesgo de hiperpotasemia los que tienen insuficiencia renal, diabetes mellitus, hipoaldosteronismo o aquellos que toman concomitantemente diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de sal que contienen potasio, trimetoprima o cotrimoxazol, también conocido como trimetoprima/sulfametoxazol, heparina y, en especial, antagonistas de la aldosterona o bloqueadores del receptor de la angiotensina.

Los diuréticos ahorradores de potasio se deben usar con precaución en pacientes que reciben IECA, y se debe controlar la función renal y el potasio en sangre. Si el uso concomitante de los medicamentos anteriormente mencionados se considera adecuado, se recomienda una evaluación periódica del potasio sérico

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Cirugía/anestesia:

Los IECA pueden provocar hipotensión o incluso shock hipovolémico en pacientes sometidos a cirugía mayor o durante la anestesia, ya que pueden bloquear la formación de angiotensina II secundaria a la liberación compensatoria de renina. Si no es posible suspender el tratamiento con el IECA, debe controlarse cuidadosamente el volumen plasmático e intravascular.

Estenosis aórtica y de la válvula mitral /cardiomiopatía hipertrófica:

Los IECA deben utilizarse con precaución en pacientes con estenosis de la válvula mitral y reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y deben evitarse en caso de shock cardiogénico y alteración hemodinámica significativa.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Neutropenia/agranulocitosis:

Se han descrito casos de neutropenia / agranulocitosis, trombocitopenia y anemia en pacientes que toman IECAs. El riesgo de neutropenia parece depender de la dosis y el tipo de IECA así como del estado clínico del paciente. Raramente se produce en pacientes sin complicaciones, pero puede aparecer en pacientes con algún grado de insuficiencia renal, especialmente cuando se asocia a enfermedades vasculares del colágeno, por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia y tratamiento con fármacos inmunosupresores, tratamiento con alopurinol o procainamida, o a una combinación de estos factores. Algunos de estos pacientes desarrollan infecciones graves, que en algunos casos no responden a antibioterapia intensiva.

Si se administra zofenopril a estos pacientes, se les debe advertir que se les hará un recuento de leucocitos y una fórmula leucocitaria antes de empezar el tratamiento, cada 2 semanas durante los 3 primeros meses de tratamiento con zofenopril y después periódicamente. Mientras dure el tratamiento los pacientes deben comunicar cualquier signo de infección (ej. dolor de garganta, fiebre) cuando se les realice la fórmula leucocitaria. Si se detectase o sospechase una neutropenia (menos de 1000 neutrófilos/mm³), debe suspenderse el tratamiento con Zofenopril y la medicación concomitante. La neutropenia es reversible una vez que se suspende el tratamiento con IECAs.

Psoriasis:

Los IECAs deben utilizarse con precaución en pacientes con psoriasis.

Proteinuria:

La proteinuria puede aparecer especialmente en pacientes con insuficiencia renal previa o que reciben dosis relativamente altas de IECAs. Deberán analizarse las proteínas en orina (tira reactiva en la primera orina de la mañana) antes del tratamiento y periódicamente después de iniciarlo en pacientes con enfermedad renal previa.

Pacientes diabéticos:

Durante el primer mes de tratamiento con un IECA, debe controlarse estrechamente la glucemia en los pacientes diabéticos ya tratados con antidiabéticos orales o insulina.

Litio:

Por lo general, no se recomienda la combinación de litio con BIFRIL PLUS (ver 4.9 Interacciones).

Diferencias étnicas:

Al igual que con otros IECAs, zofenopril puede ser menos efectivo en reducir la presión arterial en personas de raza negra que en personas de raza no negra.

Los IECAs causan un mayor índice de angioedema en pacientes de raza negra en comparación con pacientes de otras razas.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Embarazo:

No se debe iniciar un tratamiento con IECAs durante el embarazo. Las pacientes que estén planificando un embarazo deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos, que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo, salvo que se considere esencial continuar con la terapia con IECAs. Cuando se diagnostique un embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con IECAs, y si es apropiado, se debe iniciar una terapia alternativa.

Hidroclorotiazida

Insuficiencia renal:

En pacientes con enfermedad renal, las tiazidas pueden incrementar la azotemia. Los efectos acumulativos de esta sustancia pueden aparecer en pacientes con insuficiencia renal. Si la insuficiencia renal progresiva se hace evidente a través de un aumento de nitrógeno no proteico, debe reevaluarse cuidadosamente el tratamiento, valorando la supresión del tratamiento diurético.

Insuficiencia hepática:

Las tiazidas deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva, ya que alteraciones menores del balance hidroelectrolítico pueden precipitar un coma hepático.

Efectos metabólicos y endocrinos:

El tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa. Puede que sea necesario ajustar la dosis de insulina o de hipoglucemiantes orales. Durante el tratamiento con tiazidas puede que se manifieste una diabetes mellitus latente.

El tratamiento con diuréticos tiazídicos se ha asociado a aumentos de los niveles de colesterol y de triglicéridos. También puede provocar hiperuricemia y/o gota en ciertos pacientes.

Desequilibrio electrolítico:

Como con cualquier paciente que reciba diuréticos, se deben realizar determinaciones periódicas de los electrolitos séricos.

Las tiazidas, incluyendo la hidroclorotiazida, pueden producir alteraciones del equilibrio de fluidos o electrolítico (hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Los signos que advierten de la presencia de un desequilibrio de fluidos o electrolítico son sequedad de boca, sed, debilidad, letargia, somnolencia, inquietud, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y molestias gastrointestinales tales como náuseas y vómitos.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aunque la hipopotasemia puede producirse con el uso de diuréticos tiazídicos, el tratamiento con zofenopril puede reducir la hipopotasemia inducida por diuréticos. El riesgo de hipopotasemia es mayor en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes sometidos a diuresis forzada, en pacientes que reciben una inadecuada ingesta oral de electrolitos y en pacientes que reciben concomitantemente tratamiento con corticosteroides o ACTH.

Con el calor, puede observarse hiponatremia dilucional en pacientes con edema. El déficit de cloruro es generalmente leve y normalmente no requiere tratamiento.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y puede causar un aumento intermitente y leve del calcio sérico en ausencia de alteraciones conocidas del metabolismo del calcio. Una hipercalcemia marcada puede estar indicando un hiperparatiroidismo oculto. Las tiazidas deben suspenderse antes de realizar el test de función paratiroidea.

Las tiazidas aumentan la excreción urinaria de magnesio, lo que puede producir hipomagnesemia.

Lupus eritematoso:

Se ha notificado exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico con el uso de tiazidas.

Cáncer de piel no-melanoma:

Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no-melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CEC)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos, con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM.

Se informará a los pacientes tratados con HCTZ del riesgo de CPNM y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de HCTZ en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM.

Test antidopaje:

La hidroclorotiazida contenida en este medicamento puede dar un resultado positivo en el test antidopaje.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Otros:

Pueden producir reacciones de sensibilidad en pacientes con o sin antecedentes de alergia o de asma bronquial.

Se han notificado casos de reacciones de fotosensibilidad con el uso de tiazidas. Si las reacciones de fotosensibilidad aparecen durante el tratamiento, se recomienda interrumpirlo. Si se considera necesario re-administrar diuréticos, se recomienda proteger las zonas expuestas al sol o a los rayos UVA artificiales.

Combinación Zofenopril / Hidroclorotiazida

Además de las advertencias relativas a los componentes por separado, se han observado las siguientes:

Embarazo:

BIFRIL PLUS no está recomendado durante el primer trimestre del embarazo.

Pacientes con insuficiencia renal:

Dados los efectos de zofenopril e hidroclorotiazida en pacientes con alteración de la función renal, **BIFRIL PLUS** no debe administrarse a pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (aclaramiento de creatinina < 45 ml/min).

Riesgo de hipopotasemia:

La combinación de un inhibidor de la ECA con un diurético no impide que se produzca una hipopotasemia, por tanto, se deben monitorizar periódicamente los niveles séricos de potasio.

Intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp, malabsorción de glucosa-galactosa:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES EN SITUACIONES ESPECIALES

Embarazo

Zofenopril e hidroclorotiazida

Dados los efectos de los componentes individuales de esta combinación en el embarazo, no se recomienda el uso de **BIFRIL PLUS** durante el primer trimestre del

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mismo. El uso de BIFRIL PLUS está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

Zofenopril

No se recomienda el uso de IECAs durante el primer trimestre del embarazo.

El uso de IECAs está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

Los datos epidemiológicos referentes al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no han sido concluyentes; sin embargo no puede descartarse un pequeño aumento del riesgo. A menos que se considere necesario continuar el tratamiento con inhibidores de la ECA, las pacientes que planeen un embarazo deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad establecido para usar en el embarazo. Cuando se confirme el embarazo, el tratamiento con inhibidores de la ECA debe ser suspendido inmediatamente, y, si es apropiado, debe iniciarse un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a inhibidores de la ECA durante el segundo y tercer trimestre del embarazo induce fetotoxicidad en humanos (función renal disminuida, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia). Si se ha producido exposición a inhibidores de la ECA a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar controles ecográficos de la función renal y del cráneo. Los bebés cuyas madres han tomado inhibidores de la ECA deben ser cuidadosamente observados por si presentan hipotensión.

Hidroclorotiazida

La experiencia que existe en el uso de hidroclorotiazida durante el embarazo es limitada, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales son insuficientes.

La hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Basándose en el mecanismo de acción farmacológico de hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión fetoplacentaria y puede provocar efectos fetales y neonatales, como ictericia, alteración del equilibrio electrolítico y trombocitopenia.

La hidroclorotiazida no se debe usar para el edema gestacional, la hipertensión gestacional o pre-eclampsia ya que existe riesgo de disminución del volumen plasmático e hipoperfusión placentaria sin un efecto beneficioso en el curso de la enfermedad.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La hidroclorotiazida no se debe usar en hipertensión esencial en mujeres embarazadas excepto en situaciones raras en las que no se puede utilizar otros tratamientos.

Lactancia

Debido a que no se dispone de información relativa al uso de BIFRIL PLUS durante la lactancia, no se recomienda su uso, siendo preferible un tratamiento alternativo con un perfil de seguridad mejor establecido durante la lactancia, especialmente en la lactancia de los recién nacidos o de niños prematuros

Hidroclorotiazida

Hidroclorotiazida se excreta en la leche humana en pequeñas cantidades. Las tiazidas a dosis elevadas producen diuresis intensa y pueden inhibir la producción de leche. No se recomienda el uso de BIFRIL PLUS durante la lactancia. Si se usa BIFRIL PLUS durante la lactancia la dosis debe ser lo más baja posible.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios del efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. A la hora de conducir o manejar máquinas debe tenerse en cuenta que ocasionalmente puede producirse somnolencia, mareo o cansancio.

Reacciones adversas:

En los estudios clínicos controlados realizados con 597 pacientes distribuidos al azar para recibir zofenopril más hidroclorotiazida no se han observado reacciones adversas particulares de esta combinación de fármacos. Las reacciones adversas se limitan a las ya documentadas anteriormente con el zofenopril cálcico o la hidroclorotiazida. La incidencia de reacciones adversas no demostró ninguna correlación con el sexo o la edad de los pacientes.

La tabla que aparece a continuación muestra todas las reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos como probable o posiblemente relacionadas con el tratamiento con zofenopril/hidroclorotiazida 30/12,5. Aparecen enumeradas por órganos y sistemas y ordenadas por convenio según su 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 ($\leq 1/10.000$).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección, bronquitis, faringitis	Poco frecuentes

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipercolesterolemia, hiperglucemia, hiperlipidemia, hipopotasemia, hiperpotasemia, hiperuricemia.	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea	Frecuentes
	Somnolencia, síncope, hipertonía	Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Poco frecuentes
Trastornos cardíacos	Angina de pecho, fibrilación auricular, infarto de miocardio, palpitaciones	Poco frecuentes
Trastornos vasculares	Rubefacción, hipotensión arterial, hipertensión arterial	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Frecuentes
	Disnea	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, dispepsia, gastritis, gingivitis, sequedad de boca, dolor abdominal	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Angioedema, psoriasis, acné, piel seca, prurito, urticaria	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dorsalgia	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Poliuria	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, síndrome gripal, edema periférico	Poco frecuentes
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil	Poco frecuentes
Exploraciones complementarias	Aumento de la creatinina, pruebas funcionales hepáticas	Poco frecuentes

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



anormales

Información adicional sobre cada uno de los componentes:

Durante el tratamiento con BIFRIL PLUS pueden tener lugar reacciones adversas conocidas en el tratamiento con cada uno de los componentes:

Zofenopril

Las reacciones adversas más comunes características de los IECAs que se produjeron en los estudios clínicos en los pacientes tratados con zofenopril fueron las siguientes:

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, cefalea	Frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Náuseas/vómitos	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Rash	Poco frecuentes
	Angioedema	Rara
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Cansancio	Frecuentes
	Astenia	Poco frecuentes

Se han observado las siguientes reacciones adversas asociadas al tratamiento con IECAs:

- **Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** En un pequeño número de pacientes se puede dar agranulocitosis y pancitopenia. Se han notificado casos de anemia hemolítica en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.
- **Trastornos endocrinos:** No conocida, secreción inadecuada de la hormona antidiurética
- **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** Muy raras hipoglucemia
- **Trastornos psiquiátricos:** Raras, depresión, cambios de humor, alteraciones del sueño, confusión

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Trastornos del sistema nervioso:** Ocasionalmente, parestesia, disgeusia, trastornos del equilibrio
- **Trastornos oculares:** Raras, visión borrosa
- **Trastornos del oído y del laberinto:** Raras, tinnitus
- **Trastornos cardíacos:** Se han notificado casos individuales de taquicardia, palpitaciones, arritmias, angina de pecho, infarto de miocardio por el uso de IECAs asociado a hipotensión.
- **Trastornos vasculares:** Se ha presentado hipotensión grave después del inicio de la terapia o incremento de la dosis. Ello ocurre especialmente en ciertos grupos de riesgo. Asociado a la hipotensión, pueden aparecer síntomas como vértigo, sensación de debilidad, visión alterada, y raramente, alteraciones de la consciencia (síncope). Raramente se produce enrojecimiento.
- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:**
Raramente se ha descrito disnea, sinusitis, rinitis, glositis, bronquitis y broncoespasmo. En un pequeño grupo de pacientes se ha asociado el uso de IECAs con la aparición de edema angioneurótico, afectando a la cara y a los tejidos orofaríngeos. En casos aislados el edema angioneurótico que afectó a las vías respiratorias altas causó una obstrucción fatal de las mismas.
- **Trastornos gastrointestinales:** Ocasionalmente puede producirse dolor abdominal, diarrea, estreñimiento y sequedad de boca. Se han descrito casos individuales de pancreatitis e íleo asociados con IECAs. Muy raramente se ha descrito angioedema del intestino delgado.
- **Trastornos hepatobiliares:** Se han descrito casos individuales de ictericia colestática y hepatitis en asociación con IECAs.
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Ocasionalmente, pueden darse reacciones alérgicas y de hipersensibilidad, como prurito, urticaria, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica, erupciones de tipo psoriasis y alopecia. Esto puede ir acompañado de fiebre, mialgia, artralgia, eosinofilia y/o título de ANA aumentado. Raramente puede producirse hiperhidrosis.
- **Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Ocasionalmente pueden producirse mialgias

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Trastornos renales y urinarios:** Puede producirse insuficiencia renal o intensificarse ésta. Se ha descrito insuficiencia renal aguda. Raramente pueden producirse trastornos de la micción.
- **Trastornos del aparato reproductor y de la mama:** Raramente se ha descrito disfunción eréctil.
- **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Muy raramente se ha descrito edema periférico y dolor en el pecho.
- **Exploraciones complementarias:** Pueden producirse incrementos de urea y creatinina en sangre, reversibles al suspender el tratamiento, especialmente en presencia de insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca grave e hipertensión renovascular. En un número reducido de pacientes se han descrito disminuciones en hemoglobina, hematocrito, plaquetas y recuento de glóbulos blancos. También se han observado incrementos en niveles séricos de enzimas hepáticas y de bilirrubina.

Hidroclorotiazida

Las reacciones adversas que se han notificado con el uso de la hidroclorotiazida sola incluyen lo siguiente:

- **Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos):** Frecuencia «no conocida»: Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas).

Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM.

- **Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** Leucopenia, neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica, insuficiencia de la médula ósea.
- **Trastornos del sistema inmunitario:** Reacción anafiláctica
- **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** Anorexia, deshidratación, gota, diabetes mellitus, alcalosis metabólica, hiperuricemia, desequilibrio electrolítico (incluyendo hiponatremia, hipopotasemia, hipomagnesemia, hipocloremia e hipercalcemia), hiperglucemia, hiperamilasemia.
- **Trastornos psiquiátricos:** Apatía, estado de confusión, depresión, nerviosismo, agitación, alteraciones del sueño.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Trastornos del sistema nervioso: Convulsiones, bajo nivel de consciencia, coma, dolor de cabeza, mareo, parestesia, paresia.
- Trastornos oculares: Xantopsia, visión borrosa, empeoramiento de la miopía, disminución del lagrimeo.
- Trastornos del oído y del laberinto: Vértigo
- Trastornos cardíacos: Arritmias cardíacas, palpitaciones.
- Trastornos vasculares: Hipotensión ortostática, trombosis, embolia, shock.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, edema pulmonar.
- Trastornos gastrointestinales: Boca seca, náuseas, vómitos, molestias estomacales, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, íleo parálítico, flatulencia, sialoadenitis, pancreatitis.
- Trastornos hepatobiliares: Ictericia colestática, colecistitis.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Prurito, púrpura, urticaria, reacciones de fotosensibilidad, rash, lupus eritematoso cutáneo, vasculitis necrotizante, necrólisis epidérmica tóxica.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: Calambres musculares, mialgia.
- Trastornos renales y urinarios: Disfunción renal, insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial, glucosuria.
- Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Disfunción eréctil
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Astenia, pirexia, fatiga, sed.
- Exploraciones complementarias: Cambios en el electrocardiograma, aumento del colesterol en sangre, aumento de los triglicéridos en sangre.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través de FOREAM (“Formato para reporte de sospecha de eventos adversos a medicamentos” o Adverse Drug Events Report Form) y enviar el informe a INVIMA o al programa de farmacovigilancia de MENARINI COLOMBIA: farmacovigilanciacolombia@menarini.com.co

SOBREDOSIS

Los síntomas de sobredosis son hipotensión arterial grave, shock, estupor, bradicardia, alteraciones electrolíticas y fallo renal.

El tratamiento es sintomático y de soporte. Tras ingerir una sobredosis, debe mantenerse al enfermo bajo una estricta supervisión médica, preferentemente en una unidad de cuidados intensivos. Deben controlarse estrictamente las concentraciones séricas de electrolitos y de creatinina. Las medidas terapéuticas dependen de la naturaleza y la gravedad de los síntomas. Si la ingestión es reciente, pueden aplicarse medidas para prevenir su absorción, como lavado gástrico y administración de sustancias adsorbentes y sulfato sódico. Si se produce hipotensión, debe colocarse al paciente en posición de shock y considerar la utilización de expansores de volumen y/o tratamiento con angiotensina II. La bradicardia y las reacciones vagales intensas deben tratarse mediante la administración de atropina. Puede considerarse la utilización de un marcapasos. Los IECAs pueden eliminarse de la circulación mediante hemodiálisis.

Debe evitarse la utilización de membranas de poliacrilonitrilo de alto flujo.

La sobredosis de hidroclorotiazida está relacionada con la disminución de electrolitos (hipopotasemia, hipocloremia) y deshidratación derivadas de una diuresis excesiva. Los signos y síntomas más comunes de sobredosis son las náuseas y la somnolencia. La hipopotasemia puede producir calambres musculares y/o agravar las arritmias cardíacas asociadas al uso concomitante de glucósidos digitálicos o de ciertos medicamentos antiarrítmicos.

Interacciones:

Zofenopril

Medicamentos que aumentan el riesgo de angioedema.

El uso concomitante de IECA con sacubitril/valsartan está contraindicado, ya que aumenta el riesgo de angioedema

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Uso concomitante no recomendado

Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio: Los IECAs atenúan la pérdida de potasio provocada por los diuréticos. Tanto los diuréticos ahorradores de potasio, p. ej., espironolactona, triamtereno o amilorida, como el aporte suplementario de potasio o los sustitutos salinos con potasio pueden llevar a un aumento significativo del potasio sérico. Además, se debe tener cuidado cuando BIFRIL PLUS se administra de forma conjunta con otros medicamentos que aumentan el potasio en sangre, como trimetoprima y cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol), ya que se sabe que trimetoprima actúa como diurético ahorrador de potasio como amilorida. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de BIFRIL PLUS con los medicamentos mencionados anteriormente. Si su uso concomitante está indicado por la presencia de una hipopotasemia documentada, éstos deberán utilizarse con precaución y deberá realizarse frecuentemente un control del potasio sérico y un ECG

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén:

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA.

Uso concomitante con precaución:

Racecadotril, inhibidores de mTOR (p. ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina:

Los pacientes que toman tratamiento concomitante con racecadotril, inhibidores de mTOR (p. ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina pueden tener un mayor riesgo de angioedema.

Diuréticos (tiazidas o diuréticos del asa): El inicio del tratamiento con zofenopril tras el tratamiento previo con dosis elevadas de diuréticos puede producir depleción del volumen con riesgo de hipotensión. Los efectos hipotensores pueden reducirse suspendiendo el diurético, aumentando el volumen o la ingesta de sal o iniciando el tratamiento con una dosis baja de zofenopril.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamentos anestésicos: Los IECAS pueden aumentar el efecto hipotensor de algunas especialidades farmacéuticas anestésicas.

Narcóticos/antidepresivos tricíclicos/antipsicóticos/barbitúricos:

Puede producirse hipotensión postural.

Otros fármacos antihipertensivos (p. ej., betabloqueantes, alfabloqueantes, antagonistas del calcio): Pueden potenciar el efecto antihipertensivo. El tratamiento con nitroglicerina y otros nitratos, u otros vasodilatadores, debe hacerse con precaución.

Cimetidina: Puede aumentar el riesgo de efecto hipotensor.

Ciclosporina: Existe un mayor riesgo de alteración de la función renal cuando se utilizan IECAs simultáneamente. Se puede producir hiperpotasemia durante el uso concomitante de IECA con ciclosporina. Se recomienda controlar con frecuencia el potasio en sangre.

Heparina: Se puede producir hiperpotasemia durante el uso concomitante de IECA con heparina. Se recomienda controlar con frecuencia el potasio en sangre.

Alopurinol, procainamida, corticosteroides sistémicos, agentes citostáticos e inmunosupresivos: Existe un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad cuando se utilizan IECAs simultáneamente. Los datos de otros IECAs indican un mayor riesgo de leucopenia cuando se administran simultáneamente.

Antidiabéticos: Raramente los IECAs pueden potenciar los efectos hipoglucemiantes de la insulina y de los antidiabéticos orales como la sulfonilurea en los diabéticos. En estos casos, puede ser necesario reducir la dosis del antidiabético durante el tratamiento simultáneo con el IECA.

Hemodiálisis con membranas de alto flujo: Existe un mayor riesgo de reacciones anafilactoides cuando se utilizan IECAs simultáneamente.

Simpaticomiméticos: Pueden reducir el efecto antihipertensivo de los IECAs; se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes para confirmar que se obtiene el efecto deseado.

Antiácidos: Reducen la biodisponibilidad de los IECAs.

Alimentos: Pueden reducir la velocidad pero no la magnitud de absorción del zofenopril.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Oro: En pacientes que reciben tratamiento con IECAs, se han observado más frecuentemente reacciones nitritoides (síntomas de vasodilatación incluyendo enrojecimiento, náuseas, mareo e hipotensión, que pueden ser graves) tras recibir oro inyectable (por ejemplo, aurotiomalato sódico).

Información adicional: Enzimas CYP: No se dispone de datos clínicos directos sobre la interacción del zofenopril con otros principios activos metabolizados por las enzimas CYP. No obstante, los estudios metabólicos in vitro con zofenopril no demostraron una interacción potencial con fármacos metabolizados por las enzimas CYP.

Hidroclorotiazida

Uso concomitante con precaución:

Colestiramina y resinas de colestipol: La absorción de hidroclorotiazida se ve afectada por la presencia de resinas de intercambio aniónico. Dosis únicas de colestiramina y resinas de colestipol fijan la hidroclorotiazida y reducen su absorción en el tracto gastrointestinal hasta un 85% y un 43%, respectivamente.

Los diuréticos sulfonamídicos se deben tomar al menos una hora antes o entre 4 y 6 horas después de esta medicación.

Corticosteroides, ACTH, amfotericina B (parenteral), carbenoxolona, laxantes estimulantes: Puede producirse una depleción mayor de electrolitos, especialmente hipopotasemia, cuando se administren concomitantemente con hidroclorotiazida.

Sales de calcio: La administración concomitante con diuréticos tiazídicos puede aumentar los niveles séricos de calcio debido a la disminución de su excreción.

Glucósidos cardíacos: Las tiazidas inducen hipopotasemia o hipomagnesemia que favorecen la aparición de arritmias cardíacas producidas por digitálicos.

Medicamentos asociados a torsades de pointes: A causa del riesgo de hipopotasemia, se debe tener precaución cuando se administre conjuntamente hidroclorotiazida con medicamentos que se asocian a torsades de pointes, por ejemplo algunos antiarrítmicos, algunos antipsicóticos, y otros medicamentos que se sabe que pueden producir torsades de pointes.

Aminas vasopresoras (p. ej. adrenalina): Posible reducción de la respuesta a las aminas vasopresoras, pero no suficiente como para impedir su uso con hidroclorotiazida.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Miorrelajantes, no despolarizantes (p.ej. tubocurarina): Posible aumento de la respuesta al miorrelajante cuando se administra con hidroclorotiazida.

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

Medicamentos usados en el tratamiento de la gota (probenecid, sulfinpirazona, alopurinol): Puede ser necesario ajustar la dosis de medicamentos uricosúricos ya que la hidroclorotiazida puede aumentar los niveles séricos de ácido úrico. Puede ser necesario aumentar la dosis de probenecid o sulfinpirazona. La coadministración de diuréticos tiazídicos puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al alopurinol.

Información adicional

Interacciones con pruebas de laboratorio: Debido a sus efectos sobre el metabolismo del calcio, las tiazidas pueden interferir en las pruebas de la función tiroidea.

Combinación zofenopril / hidroclorotiazida

Además de las interacciones relacionadas con los componentes por separado, se deben tener en cuanta las siguientes interacciones:

Uso concomitante no recomendado:

Litio: El uso concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar el riesgo de toxicidad por litio y aumentar el riesgo ya incrementado de toxicidad por litio con los IECAs.

Por lo tanto, BIFRIL PLUS no está recomendado en asociación con litio, y en caso de que la combinación sea necesaria, debe monitorizarse cuidadosamente los niveles séricos de litio.

Análisis clínicos: Las tiazidas pueden disminuir los niveles séricos de PBI (Proteínas fijadoras de yodo) sin que haya signos de alteración del tiroides.

Uso concomitante con precaución:

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (incluyendo AAS $\geq$ 3g/día): La administración de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) puede reducir el efecto antihipertensivo de los IECAs y de los diuréticos. Además, se ha descrito que los AINES y los IECAs tienen un efecto aditivo sobre el aumento del potasio sérico, mientras que la función renal puede disminuir. Estos efectos son en principio reversibles y se producen fundamentalmente en pacientes con insuficiencia renal.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Raramente, puede producirse un fallo renal agudo, particularmente en pacientes con la función renal comprometida tales como ancianos o deshidratados.

Alcohol: Aumenta el efecto hipotensor del IECA y la hidroclorotiazida.

Trimetoprim: La administración concomitante de un IECA y tiazidas con trimetoprim aumenta el riesgo de hipercalcemia.

Diuréticos (tiazidas o diuréticos del asa): el tratamiento con diuréticos debe interrumpirse temporalmente cuando se inicie el tratamiento con BIFRIL PLUS

Vía de administración:

BIFRIL PLUS debe utilizarse una vez al día, administrado con o sin alimentos. Para facilitar la deglución, los comprimidos pueden partirse en 2 mitades y se tomarán a la hora que esté prevista su administración una mitad después de la otra.

Dosificación y Grupo etario:

Adultos

Se recomienda ajustar la dosis con los componentes individuales (es decir, de zofenopril e hidroclorotiazida) antes de cambiar a la combinación de dosis fija. Siempre que considere clínicamente apropiado, se puede cambiar directamente de la monoterapia a la combinación fija.

Pacientes sin depleción de sal o de volumen: La dosis efectiva habitual es de un comprimido diario.

Pacientes con posible depleción de sal o de volumen: No se recomienda el uso de BIFRIL PLUS.

Personas de edad avanzada (mayores de 65 años):

No es necesario ajustar la dosis en personas de edad avanzada con un aclaramiento de creatinina normal.

No se recomienda utilizar BIFRIL PLUS en personas de edad avanzada con disminución del aclaramiento de creatinina (menos de 45 mL/min).

El aclaramiento de creatinina puede calcularse a partir del nivel sérico de creatinina mediante la fórmula de Cockcroft:

$$\text{Aclaramiento creatinina (mL/min)} = \frac{[(140 - \text{edad}) \times \text{peso (Kg)}]}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)}}$$

Acta No. 23 de 2019 SEM

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



Este método proporciona el aclaramiento de creatinina de los varones. Para las mujeres, el valor obtenido debe multiplicarse por 0,85.

Población pediátrica (menores de 18 años)

La seguridad y eficacia de BIFRIL PLUS en niños y adolescentes menores de 18 años no se ha determinado. Por tanto, no se recomienda su uso.

Insuficiencia renal y en diálisis

En pacientes hipertensos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina > 45 mL/min) puede utilizarse la misma dosis y el mismo régimen de administración que en pacientes con función renal normal (un comprimido diario).

No se recomienda su utilización en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (aclaramiento de creatinina < 45 mL/min).

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 mL/min) BIFRIL PLUS está contraindicado.

No se recomienda el uso de BIFRIL PLUS en pacientes hipertensos sometidos a diálisis.

Insuficiencia hepática

En pacientes hipertensos con insuficiencia hepática leve a moderada en los que se haya alcanzado ya la dosis de 30 mg de zofenopril, puede utilizarse el mismo régimen de administración que en pacientes con función hepática normal.

BIFRIL PLUS está contraindicado en pacientes hipertensos con insuficiencia hepática grave.

Condición de venta:

- Venta con fórmula médica
- Uso institucional

Norma farmacológica: 7.3.0.0.N30

Zofenopril Cálcico (equivalente a Zofenopril) + Hidroclorotiazida, Tableta, 30mg (28.7mg) + 12.5 mg

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Así mismo, el inserto y la información para prescribir deben ajustarse a las indicaciones del presente concepto y presentarlos junto con la solicitud de registros sanitarios.

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

**3.1.4.4. NAPROXENO 250 MG + OXICODONA 10 MG TABLETAS
NAPROXENO 250 MG + OXICODONA 5 MG TABLETAS**

Expediente : 20155093
Radicado : 20181247388 / 20191107032
Fecha : 06/06/2019
Interesado : Laboratorios Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición:

Cada tableta contiene 250mg de Naproxeno + 10mg de Oxidona

Cada tableta contiene 250mg de Naproxeno + 5mg de Oxidona

Forma farmacéutica:

Tabletas

Indicaciones:

Indicado para el manejo del dolor agudo o crónico de cualquier etiología, de intensidad moderado a severo.

Contraindicaciones:

Oxidona

Hipersensibilidad a oxidona, depresión respiratoria grave con hipoxia, niveles elevados de dióxido de carbono en sangre (hipercarbia), traumatismo craneal, íleo paralítico, abdomen agudo, retraso en el vaciado gástrico, EPOC, asma bronquial grave, cor pulmonale, sensibilidad conocida a la morfina u otros opioides

Naproxeno

Hipersensibilidad al Naproxeno

- Hipersensibilidad a la Aspirina y/u otros AINES
- Depresión respiratoria, asma bronquial, broncoespasmo, hipercapnia aguda o severa y otras afecciones respiratorias de tipo obstructivo o restrictivo.

Rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.

- Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedentes de enfermedad ácido péptica.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Administrar con especial precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal (depuración de creatinina <30 mL/min)
- Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass).
- Embarazo, sobre todo durante el tercer trimestre
- Lactancia materna.

Precauciones y advertencias:

Oxicodona

En pacientes menores de 18 años no está recomendada.

No está recomendada en ancianos con un grave deterioro de la función pulmonar, deterioro de la función hepática o renal, mixedema, hipotiroidismo, enf. de Addison, psicosis tóxica, insuficiencia. adrenocortical, hipertrofia de próstata, traumatismo craneoencefálico (por el riesgo de aumento de la presión intracraneal), trastornos convulsivos, delirium tremens, trastornos de la consciencia, hipotensión, hipovolemia, en dependientes a opioides, con enfermedad . del tracto biliar, cólico ureteral o biliar, pancreatitis, trastornos inflamatorios y obstructivos del intestino, enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias, reserva respiratoria reducida, alcoholismo, concomitante con IMAO.

Si se sospecha o se produce durante el tratamiento de íleo paralítico es necesario suspender.

Riesgo de tolerancia, dependencia, si ya no se requiere tratamiento con oxicodona hay que disminuir la dosis gradualmente para evitar síntomas de abstinencia. Riesgo de hiperalgesia.

En Insuficiencia hepática reducir dosis inicial en un 50% y se deberá evaluar cada paciente para controlar de manera adecuada el dolor según su situación clínica.

En Insuficiencia renal reducir dosis inicial en un 50% y se deberá evaluar cada paciente para controlar de manera adecuada el dolor según su situación clínica.

Embarazo

Oxicodona

No recomendado en embarazo por producir problemas en la contractibilidad uterina y riesgo de depresión respiratoria neonatal.

Lactancia

Oxicodona

La oxicodona se excreta en la leche materna y puede causar depresión respiratoria en el recién nacido. No deberá, por lo tanto utilizarse en madres en período de lactancia, o de lo contrario deberá interrumpirse la lactancia.

Efectos sobre la capacidad de conducir

Oxicodona

Los analgésicos opioides pueden disminuir la capacidad mental y/o física necesaria para realizar tareas potencialmente peligrosas (p.ej. conducir un coche o utilizar máquinas) ,especialmente al inicio del tratamiento, tras un aumento de la dosis o un cambio de formulación, y/o al administrarlo conjuntamente con otros medicamentos. Se debe advertir a

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, mareo o alteraciones visuales mientras toman oxicodona, o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

Naproxeno

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

- Sistema Cardiovascular: Puede ser posible que induzca hipertensión de novo o empeoramiento de ésta, lo que condiciona el riesgo de eventos cardiovasculares. Se debe utilizar con precaución en estos pacientes, monitorizando periódicamente la tensión arterial.
- Falla cardíaca congestiva y edema: En pacientes consumiendo AINE se ha observado retención de líquidos y edema, por lo cual se debe tener cuidado al prescribirlo en pacientes con falla cardíaca congestiva, hipertensión o edema por retención de líquidos. Se debe tener en cuenta el contenido de sodio de este medicamento en pacientes con restricción estricta de este compuesto.
- Gastrointestinal: Existe un mayor riesgo de ulceración, sangrado y perforación del sistema. Estos eventos ocurren en el 1% de los pacientes consumiendo AINE durante 3-6 meses y en un 2-4% en pacientes consumiéndolos durante 1 año. La prescripción debe ser muy cuidadosa en individuos con antecedentes de úlceras y sangrado GI. El riesgo de sangrado aumenta en pacientes que consumen corticoesteroides orales concomitantes, anticoagulantes, con el tabaquismo, el consumo de alcohol, la edad avanzada y el uso durante un periodo de tiempo prolongado.
- Renal: El uso crónico de AINE condiciona lesiones a este órgano como la necrosis papilar renal.
- Anafilaxia: Puede ocurrir, sobre todo si ya se ha visto con Aspirina u otros AINE.
- Reacciones dermatológicas: Puede causar dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica.
- Embarazo: Evitar ya que puede causar cierre prematuro del ductus arteriovenoso durante el tercer trimestre de gestación.
- Modelos animales han demostrado hallazgos adversos a nivel ocular, por lo cual se deberán realizar estudios complementarios en caso de ocurrir algún tipo de trastorno a nivel de este sistema.
- Hepático: Hasta un 15% de los pacientes consumiendo este medicamento pueden presentar aumento de las enzimas hepáticas y suelen deberse a un proceso de hipersensibilidad más que de toxicidad. Aproximadamente el 1% de estos pacientes ha presentado elevación tres veces superior a los niveles normales de ALT y AST.
- Se debe tener especial precaución en pacientes con enfermedad hepática alcohólica crónica donde haya una disminución de proteínas plasmáticas, especialmente Albúmina, ya que habrá un aumento de la fracción libre de Naproxeno.
- Hematológico: A veces se puede presentar anemia y esta suele ser secundaria a retención de líquidos, sangrado GI oculto, o algún efecto sobre la eritropoyesis. Los pacientes

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con una Hemoglobina menor a 10 g/ml que vayan a recibir terapia a largo plazo deberán ser monitorizados constantemente.

- Uso geriátrico: Aumenta la fracción libre de Naproxeno por lo cual puede ser necesario un ajuste de la dosis. Los eventos adversos GI suelen ser más graves por lo cual deben ser de especial cuidado. Al tener un mayor riesgo de disminución de la función renal lo adecuado es tener especial cuidado con estos pacientes.

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

Reacciones adversas:

Oxicodona

Disminución del apetito; sueños anormales, pensamientos anómalos, ansiedad, estado de confusión, depresión, insomnio, nerviosismo; somnolencia, mareos, dolor de cabeza, temblor, letargia; disnea, broncoespasmo; estreñimiento, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, sequedad de boca, dispepsia; prurito, erupción, hiperhidrosis; trastornos urinarios; astenia, fiebre, fatiga.

Naproxeno

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

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

Los siguientes son los eventos más prevalentes según el sistema:

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

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

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

Oxicodona

Potenciación efecto depresor del SNC con: fenotiazinas, antidepresivos, anestésicos, hipnóticos, sedantes, relajantes musculares, otros opioides, neurolépticos, antihipertensivos e ISRS. Alcohol

Aumento de los efectos adversos anticolinérgicos con: sustancias con actividad colinérgica (por ej. antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos, antipsicóticos, relajantes musculares, antiparkinsonianos).

Crisis hipertensiva o hipotensora con: IMAO.

Concentraciones plasmáticas aumentadas por: inhibidores del CYP3A4, tales como antibióticos macrólidos (ej. claritromicina, eritromicina, telitromicina), agentes antifúngicos azoles (ej. ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol), inhibidores de la proteasa (ej. boceprevir, ritonavir, indinavir, nelfinavir y saquinavir), cimetidina y zumo de pomelo

Concentraciones plasmáticas disminuidas por: inductores de CYP3A4, tales como rifampicina, carbamazepina, fenitoína y la hierba de San Juan.

Naproxeno

Las siguientes son las interacciones medicamentosas reportadas con el uso de Naproxeno sódico:

- IECA: Disminuye el efecto antihipertensivo de estos medicamentos.
- Antiácidos y sucralfato: retardan la absorción de Naproxeno.
- Aspirina: menor unión del Naproxeno a proteínas, por ende mayor riesgo de eventos adversos.
- Colestiramina: retrasa la absorción del Naproxeno.
- Diuréticos: disminuye el efecto natriurético de la furosemida y las tiazidas en algunos pacientes. Se debe a inhibición de la síntesis de prostaglandinas.
- Litio: aumento de los niveles plasmáticos de litio y disminución en su eliminación (15% y 20% respectivamente).
- Metrotexato: puede aumentar la toxicidad del metrotexato.
- Warfarina: Sinergismo para sangrado del TGI
- ISRS: el uso concomitante condiciona mayor riesgo de sangrado GI
- Al tener alta afinidad por la Albúmina, se debe administrar con precaución en pacientes que consuman otros medicamentos con este tipo de afinidad: anticoagulantes cumarínicos, hidantoínas, sulfonamidas o sulfonilureas, aspirina y otros AINE.

Vía de administración:

Oral

Dosificación y Grupo etario:

Hombres y Mujeres mayores de 18 años.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

1 tableta cada 12 horas

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. 2019004319, emitido mediante Acta No. 06 de 2019 SEM numeral 3.1.4.1, presentando estudios clínicos con la asociación, con el fin de continuar con 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 recomienda negar la evaluación farmacológica del producto de la referencia puesto que el interesado no da respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 06 de 2019 SEM, numeral 3.1.4.1., el interesado alude a compuestos relacionados pero no allega soporte clínico con la asociación propuesta.

Adicionalmente, la Sala llama la atención sobre el uso indiscriminado con las asociaciones con opiodes puesto que estan directamente relacionadas con la epidemia de abuso de ese tipo de agentes a nivel mundial, por lo que una asociación que los contengan debe ser examinada con especial precaución.

3.1.4.5. 17 BETA ESTRADIOL 1MG + DIENOGEST 2MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20155509

Radicado : 20181253812 / 20191107565

Fecha : 07/06/2019

Interesado : Laboratorios Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición:

Cada tableta contiene 1mg de 17 Beta Estradiol + 2mg de Dienogest

Forma farmacéutica:

Tableta Recubierta

Indicaciones:

Anticonceptivo oral hormonal combinado, con propiedades antiandrogénicas, útil en el tratamiento de los síntomas de androgenización como acné, hirsutismo y seborrea.

Contraindicaciones:

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Precauciones y advertencias:

- Antes de iniciar el tratamiento debe realizar un reconocimiento médico general y una minuciosa exploración ginecológica.
- Llevar a cabo una anamnesis familiar y se descartar los trastornos del sistema de coagulación cuando se presentan en los familiares, durante la juventud o enfermedades tromboembólicas.
- Las mujeres que padecen de hipertensión, diabetes, infecciones, otosclerosis, esclerosis múltiple, epilepsia, porfiria, tetania o corea menor, así como las mujeres con antecedentes de flebitis o tendencia a diabetes deben estar bajo vigilancia médica.
- Se debe descartar una enfermedad hepática importante antes de iniciar tratamiento anticonceptivo.
- Existen estudios que han sugerido un ligero aumento en enfermedades de vesícula biliar.
- Mujeres con antecedente de colestasis o ictericia en el embarazo, tienen un riesgo mayor de colestasis asociada al consumo de una combinación hormonal.
- Las pacientes con diabetes y prediabetes deben ser monitoreadas de cerca, pues los ACO podrían alterar la tolerancia a la glucosa.
- Se recomienda que la paciente en tratamiento con anticonceptivos hormonales orales combinados no curse con una dislipidemia no controlada.
- Si una mujer desarrolla cefalea recurrente, persistente o severa, evaluar la causa y discontinuar los anticonceptivos.
- Ocasionalmente, se puede producir cloasma, especialmente en las mujeres con antecedentes de cloasma durante el embarazo. Las mujeres con tendencia al cloasma deberán evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras estén tomando el medicamento.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Pueden producirse folículos ováricos persistentes (muchas veces llamados quistes ováricos funcionales). La mayoría de estos folículos son asintomáticos, aunque algunos pueden acompañarse de dolor pélvico.
- Por lo general, el dienogest no parece afectar la presión arterial de las mujeres normotensas. Sin embargo, si durante el uso del medicamento, se produce una hipertensión clínicamente significativa y sostenida, es aconsejable retirar este medicamento y tratar la hipertensión.
- La evidencia científica disponible no ha demostrado que el consumo de combinaciones de valerato de estradiol y dienogest alteren la resistencia periférica a la insulina. Sin embargo, se recomienda que las pacientes diabéticas que se hallen en tratamiento con la combinación, tengan un seguimiento estricto por parte de su médico tratante.

Reacciones adversas:

- Frecuentes: Cefalea, dolor abdominal, náuseas, acné, amenorrea, molestia en las mamas, dismenorrea, sangrado intermenstrual (metrorragia).
- Otras: variaciones en el peso, modificaciones de la libido, estados depresivo.
- En mujeres predispuestas, tratamientos prolongados a veces pueden causar cloasma, que se hace más marcado al tomar baños de sol; por ello se recomienda evitar la exposición prolongada a los rayos solares.

Interacciones:

El consumo concomitante de fenitoína, fenobarbital, primidona, carbamazepina y la hierba de San Juan induce las enzimas hepáticas, por lo cual puede aumentar la depuración de las hormonas que componen este contraceptivo.

El uso concomitante de rifampicina, ketoconazol y/o eritromicina afecta el comportamiento farmacocinético de los principios activos aquí propuestos.

Los inhibidores de la proteasa del VIH con potencial inductor de las enzimas hepáticas como ritonavir, nelfinavir o inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos como nevirapina o efavirenz, pueden alterar el metabolismo hepático y por ende el comportamiento farmacológico de la combinación 17 beta estradiol + Dienogest.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Administración y Posología:

La pauta de administración de 17 Beta Estradiol 1 mg + Dienogest 2 mg vía oral es una tableta al día, preferiblemente a la misma hora, en el orden que se indique en el envase. Se

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

tomará 1 tableta el primer día del ciclo y así durante 28 días consecutivos; cada envase posterior se debe iniciar inmediatamente se acabe el ciclo previo.

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

La eficacia del anticonceptivo puede disminuir en caso de olvido de tabletas, o de vómitos y/o diarrea (si se producen en las 3-4 horas siguientes a la toma de la tableta). En caso de olvido de una dosis, se deberá tomar dentro de las próximas 24 horas respecto a la hora en la que se debió haber consumido, lo más pronto posible.

La combinación de 17 Beta Estradiol 1 mg + Dienogest 2 mg, tratamiento oral, debe conservarse en un contenedor perfectamente cerrado, en un lugar seco y a temperatura ambiente hasta 25-30° C.

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

Grupo etario: Mujeres en edad fértil

Condición de venta:
Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2019004306, emitido mediante Acta No. 06 de 2019 SEM numeral 3.1.4.2, allegando estudios con la asociación y concentraciones propuestas para la indicación solicitada, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181253812

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y los argumentos del interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza por cuanto requiere mayor estudio.

3.1.4.6. 17 BETA ESTRADIOL 1MG + PROGESTERONA 10MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20155511
Radicado : 20181253893 / 20191107570
Fecha : 07/06/2019
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 1mg de 17-Beta Estradiol + 100mg de Progesterona

Forma farmacéutica:

Tableta Recubierta

Indicaciones:

Tratamiento de los síntomas presentes en la menopausia en mujeres no hysterectomizadas
Prevención de la hiperplasia endometrial en mujeres con útero intacto

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.
- Hemorragia uterina anormal no diagnosticada.
- Diagnóstico o sospecha de cáncer de seno o neoplasia dependiente de estrógenos.
- Enfermedad tromboembólica venosa o embolia pulmonar activas o antecedente de estas condiciones.
- Enfermedad tromboembólica arterial (Evento cerebrovascular, ECV) o Infarto del Miocardio (IM) activa o reciente (menor o igual a un año previo).
- Enfermedad o disfunción hepática.
- Pacientes con sospecha o en estado de embarazo.

Precauciones y advertencias:

- El consumo de estrógenos, en este caso el estradiol, aumenta el riesgo de presentar cáncer de endometrio, por lo cual es pertinente hacer seguimiento cercano de las pacientes que consuman medicamentos que contengan este compuesto y que no hayan sido sometidas a histerectomía. Se deberá tomar biopsia del tejido, principalmente en mujeres con sangrado vaginal anormal. Se recomienda como método preventivo, la administración conjunta de un progestágeno que ayudará a disminuir el riesgo de presentar cáncer de endometrio, no obstante, el uso de progestinas puede condicionar un mayor riesgo de presentar cáncer de seno.
- El uso de estrógenos en la endometriosis conlleva a exacerbación de esta, por lo cual es recomendable que se haga junto a un progestágeno.
- El estudio realizado por la whi (women's health initiative) demostró que la combinación de estrógenos y progesterona condicionaba mayor riesgo de presentar cáncer de seno versus el uso de solo estrógenos. La presentación de esta patología, a su vez, depende del tiempo de exposición de la paciente al medicamento, es decir, a mayor tiempo de consumo, mayor será el riesgo de desarrollar esta neoplasia.
- El sub-estudio de whi demostró que la combinación aumenta el riesgo de cáncer de ovario, con riesgo relativo (rr) de 1.58 (0.77-3.24), con intervalo de confianza (ic) del

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 95%, no obstante, este dato no fue estadísticamente significativo, por lo cual se requieren más estudios para corroborar estos resultados.
- El mismo estudio de la whi, demostró que la combinación aumenta el riesgo cardiovascular (im, ecv), la incidencia de cáncer de seno invasivo, de embolia pulmonar y trombosis venosa profunda, por lo que se deberá tener especial precaución en pacientes con factores de riesgo o alguna afección relacionada con las mencionadas.
 - Con respecto a las enfermedades cardiovasculares, se deberá tener en consideración si una paciente cursa con enfermedades que afecten el sistema vascular (hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo, hipercolesterolemia, obesidad) y aquellas que afecten el sistema venoso (enfermedades tromboembólicas como trombosis venosa profunda/tvp, obesidad, les).
 - Se ha visto que mujeres posmenopáusicas en tratamiento con la combinación podrían desarrollar demencias con mayor facilidad.
 - Con respecto a la vesícula biliar, existe un riesgo 2-4 veces superior de presentar enfermedad requirente de cirugía en mujeres posmenopáusicas recibiendo estrógenos.
 - En pacientes con cáncer de seno y metástasis ósea puede inducir hipercalcemia severa. Si esto ocurre, suspender y tomar medidas para disminuir los niveles.
 - Trombosis de vasculatura retiniana se ha reportado en pacientes recibiendo estrógenos, por lo cual cualquier trastorno deberá ser estudiado y en presencia de hallazgos deberá suspenderse el medicamento temporal o permanentemente según la gravedad del hallazgo.
 - En pacientes con hipertrigliceridemia conocida se ha visto asociado a un mayor riesgo de aumento de los triglicéridos que podría complicarse en pancreatitis.
 - Se deberá tener especial precaución en pacientes con insuficiencia hepática, pues el metabolismo del medicamento se verá alterado, afectando la eficacia clínica.
 - Con el consumo de este medicamento, habrá un aumento de la globulina fijadora de tiroxina (tgb), condición que en pacientes con función normal se compensa fácilmente aumentando la producción de hormonas, pero en aquellos dependientes de terapia de reemplazo hormonal, es necesaria la modificación de la dosis y monitorización cercana.
 - Existe la posibilidad de cierto grado de retención de líquidos, así que enfermedades asociadas a esta patología, como falla cardíaca o renal, requieren de especial atención cuando se les formule estrógenos.
 - Existe el riesgo de exacerbación de ciertas condiciones: asma, diabetes mellitus, epilepsia, migraña, les, hemangiomas hepáticos.
 - Es importante tener en cuenta que puede alterar ciertos parámetros al momento de realizar laboratorios: tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina y de agregación plaquetaria acelerados; aumento en el número de factores de la coagulación ii, vii, viii, ix, x, xii, complejos vii-x, ii-vii, y trombo globulina beta; disminución en la actividad de la antitrombina iii; mayores niveles de fibrinógeno y plasminógeno. Aumento de la tbg. Otras proteínas fijadoras también pueden estar elevadas como cbg (globulina fijadora de corticoesteroides), shbg (globulina fijadora de hormonas sexuales).
 - Puede haber aumento de los niveles plasmáticos de hdl y triglicéridos, con disminución de los niveles de ldl.

Acta No. 23 de 2019 SEM

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



- Se ha reportado alteración de la tolerancia a la glucosa.
- Puede inducir test de metirapona reducido.
- En pacientes con insuficiencia renal no es recomendable su administración y en caso de que sea imperativo su uso, se deberá realizar monitoreo cercano y estricto.
- Se debe suspender su uso 4-6 semanas previas en pacientes que vayan a ser sometidas a cirugías que aumenten el riesgo de trombo embolismo o durante periodos prolongados de inmovilización.
- El uso concomitante de estrógenos y progestinas ha demostrado aumento de mamografías anormales que requieren evaluación complementaria.
- Si hay pérdida súbita parcial o completa de la visión, o proptosis súbita, diplopía o migraña, suspender el medicamento.
- Antes de iniciar el manejo con estos principios activos, es recomendable realizar examen físico que se enfoque en el seno y órganos pélvicos, como también prueba de papanicolaou.
- Pacientes con depresión clínica deben ser cuidadosamente monitoreados y en caso de empeoramiento clínico, se deberá suspender el uso de progesterona.
- existe el riesgo de presentar mareo transitorio, en tal caso deberán tener especial precaución mientras la conducción de vehículos o la operación de maquinaria.

Reacciones adversas:

Sistema genitourinario:

- Cambios en los patrones de sangrado vaginal o presencia de hemorragia uterina anormal, manchados, dismenorrea.
- Aumento del tamaño de leiomioma uterino.
- Vaginitis (incluye candidiasis).
- Leucorrea.
- Cáncer de ovario, hiperplasia endometrial, cáncer endometrial.
- IVU.
- Resequedad vaginal.

Tejido mamario:

- Sensibilidad en los senos
- Aumento del tamaño
- Mastalgia
- Secreción en los pezones
- Galactorrea
- Cambios fibroquísticos
- Cáncer de seno

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cardiovascular:

- Trombosis venosa profunda y superficial
- Embolia pulmonar
- Tromboflebitis
- Infarto del miocardio
- ECV (evento cerebrovascular)
- Aumento de la presión arterial
- Angina pectoris
- Eretismo cardíaco

Gastrointestinal:

- Náuseas
- Vómito
- Dolor abdominal
- Distensión abdominal
- Ictericia colestásica
- Mayor incidencia de enfermedades de la vesícula biliar
- Pancreatitis
- Aumento de los hemangiomas hepáticos
- Constipación y dispepsia
- Rectorragia

Piel:

- Cloasma o melasma
- Eritema multiforme
- Eritema nodoso
- Erupción hemorrágica
- Pérdida de cabello
- Hirsutismo
- Prurito
- Rash
- Acné

Ojos:

- Trombosis de la vasculatura retiniana
- Pronunciamiento de la curvatura corneal
- Intolerancia a los lentes de contacto
- Trastornos visuales

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema Nervioso Central:

- Cefalea
- Migraña
- Mareo
- Somnolencia
- Depresión mental
- Corea
- Irritabilidad
- Cambios en el estado de ánimo
- Exacerbación de la epilepsia
- Demencia
- Trastornos del habla
- Dificultad para la concentración
- Hipertonía

Misceláneas:

- Cambios en el peso
- Menor tolerancia a los carbohidratos
- Empeoramiento de la porfiria
- Edema
- Artralgias
- Calambres en los miembros inferiores
- Cambios en la libido
- Urticaria
- Angioedema
- Reacción anafiláctica o anafilactoide
- Hipocalcemia
- Exacerbación de asma
- Aumento de los triglicéridos
- Trastornos respiratorios
- Fiebre
- Linfadenopatía

Interacciones:

Los medicamentos metabolizados por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4), pueden afectar los niveles plasmáticos del estradiol y la progesterona:

Inductores: al aumentar el metabolismo de los principios activos, disminuyen sus concentraciones plasmáticas, es decir condicionan un menor efecto terapéutico. Incluso pueden provocar cambios en el perfil de la hemorragia uterina. Dentro de ellos se destacan:

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

- Preparaciones como Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)
- Fenobarbital
- Carbamazepina
- Rifampicina

Inhibidores: al disminuir el metabolismo de los principios activos, prevalecen altas concentraciones plasmáticas por más tiempo, por ende, hay mayor riesgo de presentar reacciones adversas. Se destacan:

- Eritromicina
- Claritromicina
- Ketoconazol
- Itraconazol
- Ritonavir
- Jugo de toronja/pomelo

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Administración y Posología:

La pauta de administración de 17-beta-estradiol 1 mg + Progesterona 100 mg vía oral es una tableta al día, preferiblemente antes de dormir. Se debe ingerir la tableta entera, no se debe masticar.

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

La combinación de 17-beta estradiol 1 mg y Progesterona 100 mg, tratamiento oral, debe conservarse en un contenedor perfectamente cerrado, en un lugar seco y a temperatura ambiente hasta 25-30° C.

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

Grupo etario: Mujeres en estado de menopausia y perimenopausia

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. 2019004310, emitido mediante Acta No. 06 de 2019 SEM

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



numeral 3.1.4.3, allegando estudios clínicos adicionales y completos con la asociación, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181253893

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 06 de 2019 SEM, numeral 3.1.4.3., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación dado que la información allegada se refiere a aspectos diferentes a la indicación propuesta por el interesado, lo que no permite concluir sobre la real eficacia y seguridad del producto.

El estudio replenish, solo compara diferentes dosis contra placebo sin que pueda observarse el beneficio sobre cada uno de los componentes por separado o con un comparador que haya demostrado eficacia y seguridad para la indicación propuesta.

3.1.4.7. BEVESPI® AEROSPHERE®

Expediente : 20143824
Radicado : 20181076471 / 20181159553 / 20191100015
Fecha : 28/05/2019
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S.

Composición:

Cada dosis contiene 9.0 microgramos de Bromuro de Glicopirronio, equivalentes a 7.2 microgramos de Glicopirronio + 5.0 microgramos de Formoterol Fumarato dihidrato equivalentes a 4.8 microgramos de Formoterol Fumarato.

Forma farmacéutica: Suspensión para inhalación.

Indicaciones:

Bevespi®Aerosphere® está indicado como un tratamiento broncodilatador de mantenimiento para manejar los síntomas en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

No usarse para tratar el asma ni para el tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En caso de presentarse broncoespasmo paradójico, se debe suspender el tratamiento y considerar otros tratamientos.

Pueden observarse efectos metabólicos de hiperglucemia e hipopotasemia con altas dosis de agonistas β 2-adrenergicos. La hipopotasemia suele ser transitoria y no se requieren suplementos. En pacientes con EPOC severa, la hipopotasemia puede ser potenciada por hipoxia y tratamientos concomitantes.

Usar en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 mL/min) solamente si el beneficio esperado sobrepasa el riesgo potencial.

Puede esperarse un aumento en la exposición de formoterol en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Usar con precaución en pacientes con tirotoxicosis, desórdenes cardiovasculares severos tales como enfermedad cardíaca isquémica, taquiarritmias o insuficiencia cardíaca severa, intervalo QTc prolongado, con hiperplasia prostática sintomática, retención urinaria o glaucoma de ángulo estrecho.

Reacciones adversas:

Efectos indeseables

Resumen del perfil de seguridad

Debido a que Bevespi® Aerosphere® contiene glicopirronio y formoterol, con el uso de Bevespi® Aerosphere® pueden esperarse el tipo y severidad de las reacciones adversas asociadas con cada uno de estos componentes.

La evaluación de seguridad del programa pivotal para Bevespi® Aerosphere® incluyó 5,450 sujetos con EPOC en tres estudios de función pulmonar con duración de 24 semanas, y un estudio de seguridad con extensión a largo plazo con duración de 28 semanas. En los estudios pivotaes un total de 1,588 sujetos recibió por lo menos 1 dosis de Bevespi® Aerosphere®.

Resumen tabulado de reacciones adversas

La frecuencia de las reacciones adversas se define usando la siguiente terminología: 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 ($< 1/10,000$) y desconocido (no puede ser estimado a partir de los datos disponibles).

Tabla 1 Reacciones adversas al medicamento por frecuencia y clasificación por órganos y sistemas (COS)

Frecuencia	COS	Término MedDRA
Común $\geq 1\%$ $< 10\%$		
	Trastornos psiquiátricos	Ansiedad
	Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza

Acta No. 23 de 2019 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		Mareo
	Trastornos gastrointestinales	Boca seca Náusea
	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor en el pecho
Poco común $\geq 0.1\%$ a $< 1\%$		
	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperglucemia
	Trastornos psiquiátricos	Agitación, intranquilidad, insomnio.
	Trastornos cardíacos	Taquicardia, palpitaciones, arritmias cardíacas (fibrilación auricular, taquicardia supraventricular y extrasístoles)
	Trastornos del sistema nervioso	Temblor
	Trastornos del sistema inmune Trastornos renales y urinarios	Hipersensibilidad Retención urinaria

Poblaciones de pacientes especiales

Edad, género, raza / etnicidad y peso

Con base en datos recopilados de un total de 311 sujetos con EPOC se realizó un análisis farmacocinético de glicopirronio en población. La mejor descripción de la farmacocinética de glicopirronio se realizó por medio de un modelo de disposición de dos compartimientos con absorción de primer orden y eliminación lineal. La eliminación típica de glicopirronio (CL/F) fue de 124 L/h.

Con base en datos recopilados de un total de 437 sujetos con EPOC se realizó un análisis farmacocinético de formoterol en población. La mejor descripción de la farmacocinética de glicopirronio se realizó por medio de un modelo de disposición de dos compartimientos con una tasa constante de absorción de primer orden y eliminación lineal. La eliminación típica de formoterol (CL/F) fue de 99 L/h.

Con base en el efecto de edad, género, y peso sobre los parámetros farmacocinéticos de glicopirronio y formoterol no son necesarios ajustes en la dosis.

No hubo diferencias importantes en la exposición sistémica total (AUC) para ambos compuestos entre sujetos japoneses y occidentales. Los datos farmacocinéticos disponibles para comparar la exposición en otras etnicidades o razas son insuficientes.

Pacientes adultos mayores

Acta No. 23 de 2019 SEM

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



Con base en los datos disponibles, no es necesario realizar ajustes en la dosis de Bevespi® Aerosphere® en pacientes adultos mayores.

Los estudios confirmatorios de Bevespi® Aerosphere® para EPOC incluyeron 1,680 sujetos de 65 años de edad y mayores y de estos, 290 sujetos tenían 75 años de edad y más. Entre estos sujetos y sujetos más jóvenes no se observaron diferencias generales sobre la seguridad y efectividad.

Insuficiencia renal

No se han conducido estudios que evalúen el efecto de insuficiencia renal sobre la farmacocinética de glicopirronio y formoterol. En un análisis farmacocinético en población se evaluó el efecto de la insuficiencia renal sobre la exposición a glicopirronio y formoterol hasta por 12 semanas. La tasa estimada de filtración glomerular (eGFR por sus siglas en inglés) varió de 30 a 196 mL/min lo cual representa un rango de insuficiencia renal de moderada a ausente. La exposición sistémica (ABC₀₋₁₂) en sujetos con EPOC con insuficiencia renal moderada-severa (eGFR de 30-45 mL/min) es aproximadamente 30% más alta para glicopirronio en comparación con sujetos con EPOC con función renal normal (eGFR de 90 mL/min). Los sujetos con EPOC y peso corporal bajo, y función renal con alteración moderada-severa, pueden tener una duplicación aproximada de la exposición sistémica al glicopirronio. Se encontró que la función renal no afecta la exposición a formoterol.

Insuficiencia hepática

No se han conducido estudios farmacocinéticos con Bevespi® Aerosphere® en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, debido a que el formoterol es eliminado principalmente por medio de metabolismo hepático, puede esperarse un aumento en la exposición en pacientes con insuficiencia hepática severa. La principal vía de eliminación de glicopirronio de la circulación es por medio de excreción renal por consiguiente no se espera que la insuficiencia hepática genere una exposición sistémica insegura.

Interacciones:

No se han realizado estudios formales de interacción con medicamentos y Bevespi® Aerosphere®.

Medicamentos para EPOC

No se ha estudiado la coadministración de Bevespi® Aerosphere® con otros medicamentos que contienen anticolinérgicos y/o agonistas β -2 adrenérgicos de acción prolongada y no se recomienda dicha coadministración.

Interacciones Metabólicas

El formoterol en concentraciones terapéuticamente adecuadas no inhibe las enzimas CYP450. El glicopirronio en concentraciones terapéuticamente adecuadas no inhibe ni induce las enzimas CYP450.

Hipopotasemia inducida por medicamento

Con el uso de medicamentos concomitantes puede potencializarse una posible hipopotasemia inicial, esto incluyendo diuréticos ahorradores de potasio.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Bloqueadores β -adrenérgicos

Los bloqueadores β -adrenérgicos (incluyendo gotas para los ojos) pueden debilitar o inhibir el efecto del formoterol.

Otras interacciones farmacodinámicas

Bevespi® Aerosphere® debe administrarse con cuidado a pacientes que están siendo tratados con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QTc.

Vía de administración:

Inhalación oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología y método de administración

Bevespi® Aerosphere® debe administrarse en dos inhalaciones tomadas dos veces al día, por la mañana y por la tarde, solamente debe administrarse por vía inhalación oral. Debe advertirse a los pacientes no tomar más de dos inhalaciones dos veces al día.

Dosis omitida

Si se omite una dosis, ésta debe tomarse lo más pronto posible y la siguiente dosis debe tomarse en el momento en que usualmente se toma. No debe tomarse una dosis doble para compensar una dosis olvidada.

Poblaciones de pacientes especiales

Insuficiencia Renal

No es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia Hepática

No es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes adultos mayores

No es necesario ajustar la dosis para pacientes adultos mayores.

Niños y adolescentes

No hay uso relevante de Bevespi® Aerosphere® en niños y adolescentes (menores de 18 años de edad) en la indicación de EPOC.

Método de administración

Para inhalación.

Para instrucciones detalladas consultar el folleto para pacientes. Los pacientes deben ser instruidos sobre cómo administrar el producto correctamente y se les debe solicitar que lean con detenimiento las instrucciones de uso.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El inhalador puede ser usado con el dispositivo Aerochamber Plus®. Esto puede ser útil para los pacientes que presentan dificultad para sincronizar la respiración con el funcionamiento del inhalador.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra el Artículo segundo de la Resolución No. 2019006120, solicitando lo siguiente:

1. REVOCAR el Artículo segundo de la Resolución No.2019006120 del 22 de febrero de 2019, y en su lugar se ordene que la información para prescribir, inserto profesional e inserto para pacientes deban ser allegados en la etapa de solicitud de Registro Sanitario ajustados en cuanto a la indicación y se indique explícitamente que el resto de la información incluida en estos documentos se considera aprobada, de la siguiente manera:

AJUSTAR: la información para prescribir, inserto profesional e inserto para pacientes allegados mediante escrito No.20181076471 del 19/04/2018 a la indicación conceptuada en el Acta No. 37 de 2018, numeral 3.1.4.7 y allegarlos a este despacho en la solicitud de registro sanitario. Se aclara que, exceptuando la indicación, la información farmacológica adicional incluida en estos documentos se considera aprobada.”

2. En caso de que su Despacho considere que la anterior petición no es procedente, se solicita CORREGIR el Artículo segundo de la Resolución No.2019006120 del 22 de febrero de 2019, quedando de la siguiente manera:

NEGAR la información relacionada con la indicación contenida en el Inserto para paciente fuente Doc ID-003819636 Versión 1.0 Basado en: CPIL marzo 2018, la información para prescribir Clave 1-2018, Fecha de preparación de la versión: abril del 2018, y la información relacionada con la indicación en el inserto profesional Fuente Doc ID-003819613 versión 1.0 basado en: CDS 15 march 2018 allegados con radicado No. 20181076471 del 19 de abril de 2019 para el producto de la referencia, y **APROBAR** el resto de la información farmacológica contenida tanto en el inserto para paciente, información para prescribir y el inserto profesional.

3. CORREGIR la Resolución No. 2019006120 del 22 de febrero de 2019 en el sentido de que se ajuste la indicación del producto aprobada en el artículo primero de la Resolución No. 2019006120 del 22 de febrero de 2019 (Evaluación Farmacológica), de acuerdo al concepto de la SEM en el Acta No. 37 de 2018, numeral 3.1.4.7:

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



“CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que las indicaciones deben ser únicamente así:

Indicaciones: Bevespi® Aerosphere® está indicado como un tratamiento broncodilatador de mantenimiento para manejar los síntomas en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) cuando no se ha logrado control con monoterapia broncodilatadora bien sea con agonista beta drenergico de larga acción (laba) o con antagonista muscarinico de larga acción (lama).”

Como aparece en la Resolución No. 2019006120 del 22 de febrero de 2019 (Evaluación Farmacológica)	Como se solicita que se corrija de acuerdo al concepto del acta No. 37 de 2018, numeral 3.1.4.7
Indicación: Bevespi® Aerosphere® está indicado como un tratamiento broncodilatador de mantenimiento para manejar los síntomas en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) cuando no se ha controlado con los principios activos por separado.	Indicación: Bevespi® Aerosphere® está indicado como un tratamiento broncodilatador de mantenimiento para manejar los síntomas en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) cuando no se ha logrado control con monoterapia broncodilatadora bien sea con agonista beta adrenergico de larga acción (laba) o con antagonista muscarinico de larga acción (lama).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica las indicaciones del concepto del Acta No. 37 SEM de 2018, numeral 3.1.4.7.,

Indicaciones: está indicado como un tratamiento broncodilatador de mantenimiento para manejar los síntomas en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) cuando no se ha logrado control con monoterapia broncodilatadora bien sea con agonista beta adrenergico de larga acción (laba) o con antagonista muscarinico de larga acción (LAMA).

La información farmacológica restante es la que figura en el Acta No. 17 de 2018 SEM, numeral 3.1.4.4.

Adicionalmente, la Sala considera que el inserto y la información para prescribir deben ser allegados en la solicitud del registro sanitario ajustandolos a la presente indicación.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

**3.1.4.8. ETORICOXIB 120 mg + ACETAMINOFEN 325 mg TABLETAS RECUBIERTAS
ETORICOXIB 30 mg + ACETAMINOFEN 325 mg TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 20164482
Radicado : 20191109897
Fecha : 11/06/2019
Interesado : Laboratorio Franco-Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición:

- Cada tableta contiene 120 mg de Etoricoxib + 325 mg de Acetaminofen
- Cada tableta contiene 30 mg de Etoricoxib + 325 mg de Acetaminofen

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Analgésico. Manejo del dolor agudo

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

- Úlcera péptica activa o hemorragia gastrointestinal (GI) activa.
- Pacientes que, después de tomar ácido acetilsalicílico o AINEs, incluyendo inhibidores de la COX-2 (ciclooxigenasa-2), experimenten broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales, edema angioneurótico, urticaria o reacciones de tipo alérgico.
- Embarazo y lactancia.
- Disfunción hepática grave (albúmina sérica <25 g/l o puntuación de Child-Pugh ≥10).
- Aclaramiento de creatinina renal estimado <30 ml/min.
- Niños y adolescentes menores de 16 años de edad.
- Enfermedad inflamatoria intestinal.
- Insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA II-IV).
- Pacientes con hipertensión cuya presión arterial esté constantemente elevada por encima de 140/90 mm de Hg y no haya sido controlada adecuadamente.
- Cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular establecidas.

Acetaminofén:

- Los pacientes alcohólicos, con hepatitis vírica u otras hepatopatías tienen un riesgo mayor de una hepatotoxicidad por el acetaminofén debido a que la conjugación del

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



fármaco puede ser reducida. La depleción de las reservas de glutathione hepático limita la capacidad del hígado para conjuguar el acetaminofén, predisponiendo al paciente para nuevas lesiones hepáticas. Por lo tanto, en los pacientes con enfermedad hepática estable, se recomienda la administración de las dosis mínimas durante un máximo de 5 días.

- Los pacientes no deben automedicarse con acetaminofén si consumen más de tres bebidas alcohólicas al día. Se debe sospechar una toxicidad por acetaminofén en pacientes alcohólicos con niveles de aminotransferasa superiores a 1000 U/L, debiéndose entonces monitorizar los niveles del fármaco en sangre.
- La administración crónica de acetaminofén debe ser evitada en pacientes con enfermedad renal crónica. Varios estudios han puesto de manifiesto que existe el riesgo de un desarrollo de necrosis papilar, fallo renal, o enfermedad renal terminal. Igualmente puede ser peligroso el uso de acetaminofén cuando se administra para tratamiento de fiebre persistente en niños con malnutrición.
- Los pacientes con deficiencia de las G6PD (glucosa-6-fosfato deshidrogenasa) tienen un mayor riesgo de hemólisis.
- El acetaminofén debe ser utilizado con precaución en los pacientes con asma que muestren sensibilidad a los salicilatos, por haberse detectado broncoespasmos moderados y reversibles cuando se administraron dosis de 1.000 y 1.500 mg. Deben evitarse dosis de más de 1 g en pacientes asmáticos que sean sensibles a la aspirina.
- Los síntomas de una infección aguda (dolor, fiebre, etc) puede ser enmascarados durante un tratamiento con acetaminofén en pacientes inmunosuprimidos.
- Los pacientes no deben automedicarse con acetaminofén durante más de cinco días en el caso de los niños y durante más de diez días en los adultos. La fiebre no debe ser tratada con acetaminofén durante más de tres días sin consultar al médico

Precauciones y advertencias:

Etoricoxib: Advertencias:

Efectos gastrointestinales

En pacientes tratados con etoricoxib, se han producido complicaciones del tracto gastrointestinal superior [perforaciones, úlceras o hemorragias (PUHs)]; algunas de ellas tuvieron resultados mortales.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con elevado riesgo de desarrollar una complicación gastrointestinal con AINEs; personas de edad avanzada, pacientes que utilizan cualquier otro AINE o ácido acetilsalicílico concomitantemente, o pacientes con antecedentes previos de enfermedad gastrointestinal, como úlcera y hemorragia GI. Hay un aumento adicional del riesgo de efectos adversos gastrointestinales (úlceras gastroduodenales u otras complicaciones gastrointestinales) cuando etoricoxib se toma concomitantemente con ácido acetilsalicílico (incluso a dosis bajas).

En estudios clínicos a largo plazo, no se ha demostrado una diferencia significativa en la seguridad gastrointestinal entre los inhibidores selectivos de la COX-2 + ácido acetilsalicílico frente a AINEs + ácido acetilsalicílico

Efectos cardiovasculares.

Los ensayos clínicos sugieren que la clase de fármacos inhibidores selectivos de la COX-2 puede asociarse con un riesgo de acontecimientos trombóticos (principalmente infarto de miocardio (IM) y accidente cerebrovascular), en relación a placebo y a algunos AINEs. Dado que los riesgos cardiovasculares de etoricoxib pueden aumentar con la dosis y la duración del tratamiento, debe utilizarse la dosis diaria eficaz más baja durante el menor tiempo posible. Debe reevaluarse periódicamente la necesidad del paciente de obtener alivio sintomático y la respuesta al tratamiento, especialmente en pacientes con artrosis. Los pacientes con factores de riesgo significativos para acontecimientos cardiovasculares (p. ej. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes, tabaquismo), sólo deben ser tratados con etoricoxib después de una cuidadosa valoración (ver sección 5.1). Los inhibidores selectivos de la COX-2 no son sustitutos del ácido acetilsalicílico en la profilaxis de enfermedades cardiovasculares tromboembólicas debido a su falta de efecto antiagregante plaquetario. Por tanto, no deben interrumpirse los tratamientos antiagregantes plaquetarios

Efectos renales:

Las prostaglandinas renales pueden desempeñar una función compensatoria en el mantenimiento de la perfusión renal. Por eso, en condiciones de perfusión renal comprometida, la administración de etoricoxib puede producir una reducción de la formación de prostaglandinas y, secundariamente, una reducción del flujo sanguíneo renal, y en consecuencia una alteración de la función renal. Los pacientes con mayor riesgo de presentar esta respuesta son los que padecen de antemano alteraciones significativas de la función renal, insuficiencia cardíaca no compensada o cirrosis.

En estos pacientes se debe considerar la monitorización de la función renal. Retención de líquidos, edema e hipertensión. Como ocurre con otros medicamentos con capacidad conocida para inhibir la síntesis de prostaglandinas, se ha observado retención de líquidos, edema e hipertensión en pacientes tratados con etoricoxib.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Todos los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluido etoricoxib, pueden asociarse con insuficiencia cardíaca congestiva de nueva aparición o recurrente. Para información sobre la respuesta a etoricoxib asociada a la dosis.

Debe tenerse cuidado en los pacientes con historia de insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular izquierda o hipertensión, y en los que presentan edema preexistente por cualquier otra causa. Si hay evidencia clínica de deterioro en el estado de estos pacientes, se deben tomar las medidas adecuadas, incluso suspender el tratamiento con etoricoxib. Etoricoxib puede asociarse con hipertensión más frecuente y grave que la asociada a algunos otros AINEs e inhibidores selectivos de la COX-2, especialmente a dosis altas. Por tanto, antes de empezar el tratamiento con etoricoxib debe controlarse la hipertensión y se debe prestar especial atención al control de la presión arterial durante el tratamiento con etoricoxib. Se debe vigilar la presión arterial durante las dos semanas después de iniciar el tratamiento y después periódicamente. Si la presión arterial aumenta significativamente, deberá considerarse un tratamiento alternativo. Efectos hepáticos Se han comunicado elevaciones de la alanino aminotransferasa (ALT) y/o la aspartato aminotransferasa (AST) (aproximadamente tres o más veces el límite superior de la normalidad) en aproximadamente el 1 % de los pacientes en ensayos clínicos tratados hasta durante un año con etoricoxib 30, 60 y 90 mg al día. Cualquier paciente con síntomas y/o signos que sugieran disfunción hepática, o del que se haya obtenido una prueba funcional hepática anómala, debe ser vigilado. Si aparecen signos de insuficiencia hepática, o si se detectan pruebas funcionales hepáticas anómalas persistentes (tres veces el límite superior de la normalidad), se debe interrumpir el tratamiento con etoricoxib. General Si durante el tratamiento, los pacientes empeoran en cualquiera de las funciones del organismo descritas anteriormente, se deberán tomar las medidas adecuadas y se deberá considerar la interrupción del tratamiento con etoricoxib. Debe mantenerse la adecuada supervisión médica cuando etoricoxib se utiliza en personas de edad avanzada y en pacientes con disfunción renal, hepática o cardíaca. Se debe tener precaución cuando se inicie el tratamiento con etoricoxib en pacientes con deshidratación. Es aconsejable rehidratar a los pacientes antes de empezar el tratamiento con etoricoxib. Se han comunicado muy raramente reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en asociación con el uso de AINEs y algunos inhibidores selectivos de la COX-2, durante el seguimiento postcomercialización.

Parece ser que los pacientes tienen más riesgo de sufrir estos acontecimientos al inicio del tratamiento, con la aparición del acontecimiento produciéndose a lo largo del primer mes de tratamiento, en la mayoría de los casos. Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad graves (como anafilaxia y angioedema) en pacientes recibiendo etoricoxib. Se ha asociado a algunos inhibidores selectivos de la COX-2 con un mayor riesgo de reacciones cutáneas en pacientes con antecedentes de alergia a cualquier fármaco. Etoricoxib debe dejar de administrarse a la primera aparición de erupción cutánea, lesiones en las mucosas o cualquier signo de hipersensibilidad. Etoricoxib puede enmascarar la fiebre y otros signos de inflamación. Se debe tener precaución cuando se administra concomitantemente etoricoxib

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con warfarina u otros anticoagulantes orales. No se recomienda el uso de etoricoxib, como el de cualquier especialidad farmacéutica con capacidad conocida para inhibir la ciclooxigenasa/síntesis de prostaglandina, en mujeres que intenten concebir.

Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre embarazos expuestos a etoricoxib. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Se desconocen los riesgos potenciales en humanos durante el embarazo. Etoricoxib, al igual que otras especialidades farmacéuticas que inhiben la síntesis de prostaglandinas, puede causar inercia uterina y cierre prematuro del conducto arterioso durante el último trimestre. Etoricoxib está contraindicado en el embarazo. Si una mujer se queda embarazada durante el tratamiento, se debe interrumpir el tratamiento con etoricoxib. Lactancia Se desconoce si etoricoxib se excreta en la leche materna. Etoricoxib se excreta en la leche de ratas lactantes. No se recomienda el uso de etoricoxib durante la lactancia.

Fertilidad: No se recomienda el uso de etoricoxib, ni el de cualquier fármaco con capacidad conocida para inhibir la COX-2, en mujeres que intenten concebir

Reacciones adversas:

Etoricoxib:

En estudios clínicos realizados en pacientes tratados con 30 mg, 60 mg o 90 mg de etoricoxib, hasta la dosis recomendada, durante un periodo de hasta 12 semanas; en los estudios del Programa MEDAL durante 9 de 19 un periodo de hasta tres años y medio; en estudios a corto plazo en dolor agudo durante un periodo de hasta 7 días; o en la experiencia tras la comercialización, se comunicaron las siguientes reacciones adversas, con una incidencia mayor que placebo en pacientes con artrosis, artritis reumatoide, lumbago crónico o espondilitis anquilosante (ver Tabla 1 a continuación:

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacciones adversas	Categoría de la frecuencia*
<i>Infecciones e infestaciones</i>	osteitis alveolar	Frecuentes
	gastroenteritis, infección respiratoria alta, infección del tracto urinario	Poco frecuentes
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	anemia (principalmente asociada a sangrado gastrointestinal), leucopenia, trombocitopenia	Poco frecuentes
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	hipersensibilidad [‡] β	Poco frecuentes

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de Clasificación de Órganos	Reacciones adversas	Categoría de la frecuencia*
	angioedema/reacciones anafilácticas / anafilactoides incluyendo shock [‡]	Raras
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	edema/retención de líquidos	Frecuentes
	apetito aumentado o disminuido, ganancia de peso	Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos	ansiedad, depresión, disminución de la agudeza mental, alucinaciones [‡]	Poco frecuentes
	confusión [‡] , inquietud [‡]	Raras
Trastornos del sistema nervioso	mareo, cefalea	Frecuentes
	disgeusia, insomnio, parestesias/hipoestesia, somnolencia	Poco frecuentes
Trastornos oculares	visión borrosa, conjuntivitis	Poco
Trastornos del oído y del laberinto	acúfenos, vértigo	Poco frecuentes
Trastornos cardiacos	palpitaciones, arritmia [‡]	Frecuentes
	fibrilación auricular, taquicardia [‡] , insuficiencia cardiaca congestiva, cambios inespecíficos en el ECG, angina de pecho [‡] , infarto de miocardio [§]	Poco frecuentes
Trastornos vasculares	hipertensión	Frecuentes
	rubefacción, accidente cerebrovascular [§] , accidente isquémico transitorio, crisis hipertensiva [‡] , vasculitis [‡]	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	broncoespasmo [‡]	Frecuentes
	tos, disnea, epistaxis	Poco
Trastornos gastrointestinales	dolor abdominal	Muy frecuentes

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de Clasificación de Órganos	Reacciones adversas	Categoría de la frecuencia*
	estreñimiento, flatulencia, gastritis, ardor de estómago/reflujo ácido, diarrea, dispepsia/malestar epigástrico, náuseas, vómitos, esofagitis, úlcera bucal	Frecuentes
	distensión abdominal, cambio en el patrón del movimiento intestinal, boca seca, úlcera gastroduodenal, úlceras pépticas incluyendo perforación y sangrado gastrointestinal, síndrome del intestino irritable, pancreatitis [‡]	Poco frecuentes
Trastornos hepatobiliares	ALT elevada, AST elevada	Frecuentes
	hepatitis [‡]	Raras
	insuficiencia hepática [‡] , ictericia [‡]	Raras [†]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	equimosis	Frecuentes
	edema facial, prurito, erupción, eritema [‡] , urticaria [‡]	Poco frecuentes
	síndrome de Stevens-Johnson [‡] , necrolisis epidérmica tóxica [‡] , erupción fija medicamentosa [‡]	Raras [†]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	calambre/espasmo muscular, dolor musculoesquelético/rigidez musculoesquelética	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios	proteinuria, creatinina elevada en suero, fallo renal/insuficiencia renal [‡]	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	astenia/ fatiga, enfermedad tipo gripal	Frecuentes

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de Clasificación de Órganos	Reacciones adversas	Categoría de la frecuencia*
	dolor torácico	Poco frecuentes
Exploraciones complementarias	nitrógeno uréico elevado en sangre, creatinfosfoquinasa aumentada, hiperpotasemia, ácido úrico aumentado	Poco frecuentes

*Categoría de la frecuencia: definida para cada experiencia adversa según la incidencia notificada en la base de datos de ensayos clínicos: 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 ($< 1/10.000$).

‡ Se identificó esta reacción adversa a través de la vigilancia tras la comercialización. Su frecuencia notificada se ha estimado en base a la frecuencia más alta observada entre los datos de los ensayos clínicos combinados por indicación y por dosis aprobada.

† La categoría de la frecuencia "Raras" se definió según la guía sobre el Resumen de las Características del Producto (RCP) (rev. 2, Sept 2009) en base a un límite superior estimado del 95% de intervalo de confianza para 0 acontecimientos dado el número de pacientes tratados con Arcoxia en el análisis de los datos Fase III combinados por dosis e indicación ($n=15.470$).

β Hipersensibilidad incluye los términos "alergia", "alergia a medicamentos", "hipersensibilidad a fármaco", "hipersensibilidad", "hipersensibilidad NEOM", "reacción de hipersensibilidad" y "alergia no especificada".

§ Mediante el análisis de los estudios clínicos a largo plazo, controlados con placebo y con tratamiento activo, se ha asociado a los inhibidores selectivos de la COX-2 con un mayor riesgo de acontecimientos arteriales trombóticos graves, incluyendo infarto de miocardio e ictus. Según datos existentes, el aumento absoluto del riesgo para estos acontecimientos es poco probable que supere el 1% al año (poco frecuentes).

Acetaminofén:

El acetaminofén es hepatotóxico aunque en la mayor parte de las ocasiones esta toxicidad es el resultado de una sobredosis o de dosis excesivas administradas crónicamente. La hepatotoxicidad inducida por el acetaminofén se manifiesta como necrosis hepática, ictericia,

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hemorragias, y encefalopatía. Después de una sobredosis, las lesiones hepáticas se manifiestan a los 2 o 3 días. En las 2-3 horas después de la sobredosis se observan náuseas/vómitos, anorexia, y dolor abdominal con elevación de las enzimas hepáticas e hipoprotrombinemia. Pueden producirse hemorragias gastrointestinales secundarias a los bajos niveles de protrombina. La recuperación tiene lugar en cinco a diez días. Los niños tienen menor riesgo de desarrollar hepatotoxicidad, posiblemente debido a su diferente metabolismo.

Los fármacos y agentes que afectan a la función del citocromo P 450 y el alcohol pueden agravar la intoxicación por acetaminofén. También se ha sugerido que la administración de dosis elevadas en ayunas puede ser potencialmente hepatotóxica. En caso de sobredosis, el tratamiento de elección es la N-acetilcisteína, que actúa como donador de -SH en sustitución del glutathione.

El acetaminofén puede producir necrosis tubular renal y nefropatía analgésica crónica, caracterizada por nefritis intersticial y necrosis papilar, sobre todo en pacientes tratados con dosis elevadas (> 4 g/día) de forma crónica, o después de una sobredosis. Es muy infrecuente que el fallo renal tenga lugar sin una hepatotoxicidad. El riesgo de complicaciones renales es mayor en pacientes alcohólicos, y en pacientes con enfermedad renal subyacente incluyendo nefropatía diabética.

Se ha descrito metahemoglobinemia después de dosis elevadas de acetaminofén que puede ocasionar hemólisis y por tanto anemia hemolítica, con la correspondiente cianosis de las mucosas, uñas y piel. Los niños son más susceptibles que los adultos para desarrollar esta reacción adversa.

Otros efectos hematológicos comunicados con el acetaminofén son neutropenias, leucopenia, trombocitopenia, y pancitopenia.

Las reacciones de hipersensibilidad pueden manifestarse por urticaria, eritema, rash, y fiebre.

Interacciones:

Interacciones farmacodinámicas

Anticoagulantes orales: en sujetos estabilizados con un tratamiento crónico con warfarina, la administración de 120 mg diarios de etoricoxib se asoció a un aumento aproximado del 13 % del índice de 6 de 19 tiempo de protrombina INR (International Normalised Ratio). Por consiguiente, en los pacientes tratados con anticoagulantes orales debe monitorizarse minuciosamente el tiempo de protrombina INR, especialmente en los primeros días tras el inicio de tratamiento con etoricoxib o tras el cambio de dosis de etoricoxib.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Diuréticos, inhibidores de la ECA y antagonistas de la angiotensina II: los AINEs pueden reducir el efecto de los diuréticos y de otros fármacos antihipertensivos. En algunos pacientes con función renal comprometida (p. ej., pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con la función renal comprometida), la administración conjunta de un inhibidor de la ECA o un antagonista de los receptores de la angiotensina II y agentes que inhiben la ciclooxygenasa puede dar lugar a un mayor deterioro de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, que es generalmente reversible. Estas interacciones se deben considerar en pacientes que toman etoricoxib concomitantemente con inhibidores de la ECA o antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Por tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en personas de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y debe considerarse la vigilancia de la función renal después de iniciar el tratamiento concomitante, y, en lo sucesivo, periódicamente.

Ácido acetilsalicílico: en un estudio en sujetos sanos, en el estado estacionario, etoricoxib 120 mg una vez al día no tuvo efecto sobre la actividad antiplaquetaria del ácido acetilsalicílico (81 mg una vez al día). Etoricoxib puede utilizarse concomitantemente con ácido acetilsalicílico a las dosis utilizadas para la profilaxis cardiovascular (dosis baja de ácido acetilsalicílico). Sin embargo, la administración concomitante de dosis bajas de ácido acetilsalicílico con etoricoxib puede dar lugar a un mayor número de úlceras gastrointestinales u otras complicaciones en comparación con el uso de etoricoxib solo. No se recomienda la administración concomitante de etoricoxib con dosis de ácido acetilsalicílico superiores a las de la profilaxis cardiovascular o con otros AINEs.

Ciclosporina y tacrolimus: aunque esta interacción no se ha estudiado con etoricoxib, la administración conjunta de ciclosporina o tacrolimus con cualquier AINE puede aumentar el efecto nefrotóxico de ciclosporina o tacrolimus. Debe monitorizarse la función renal cuando etoricoxib y cualquiera de estos fármacos se usan en combinación. Interacciones farmacocinéticas El efecto de etoricoxib sobre la farmacocinética de otros fármacos Litio: los AINEs disminuyen la excreción renal de litio y por tanto aumentan los niveles plasmáticos de litio. Puede ser necesario vigilar estrechamente el litio sanguíneo y ajustar la dosis de litio mientras se esté tomando la combinación y cuando se interrumpa el AINE. Metotrexato: dos estudios investigaron los efectos de etoricoxib 60, 90 ó 120 mg, administrado una vez al día durante siete días en pacientes que recibían dosis de metotrexato de 7,5 a 20 mg una vez a la semana para la artritis reumatoide. Etoricoxib a 60 y 90 mg no tuvo efecto sobre las concentraciones plasmáticas de metotrexato o el aclaramiento renal. En un estudio, etoricoxib 120 mg no tuvo efecto, pero en el otro estudio, etoricoxib 120 mg aumentó las concentraciones plasmáticas de metotrexato en un 28% y redujo el aclaramiento renal de metotrexato en un 13%. Se recomienda monitorizar adecuadamente la toxicidad relacionada con metotrexato cuando se administra concomitantemente etoricoxib y metotrexato.

Anticonceptivos orales: Etoricoxib 60 mg administrado concomitantemente con un anticonceptivo oral que contenía 35 microgramos de etinilestradiol (EE) y 0,5 a 1 mg de noretisterona durante 21 días aumentó el AUC_{0-24h} del estado estacionario del EE en un

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



37%. Etoricoxib 120 mg administrado con el mismo anticonceptivo oral, concomitantemente o separados por un intervalo de 12 horas, aumentó el AUC_{0-24h} del estado estacionario del EE del 50 al 60%. Debe considerarse este aumento en la concentración de EE cuando se elija un anticonceptivo oral para utilizar con etoricoxib. Un aumento en la exposición de EE puede incrementar la incidencia de acontecimientos adversos asociados a anticonceptivos orales (p. ej., acontecimientos tromboembólicos venosos en mujeres de riesgo). 7 de 19 Terapia hormonal sustitutiva (THS): la administración de etoricoxib 120 mg con terapia hormonal sustitutiva que contenía estrógenos conjugados (0,625 mg de Premarin) durante 28 días, aumentó el AUC_{0-24h} medio del estado estacionario de la estrona (41%), equilina (76%) y 17- β -estradiol (22%) no conjugados. No se ha estudiado el efecto de las dosis crónicas recomendadas de etoricoxib (30, 60 y 90 mg). Los efectos de etoricoxib 120 mg sobre la exposición (AUC_{0-24h}) a estos componentes estrogénicos de Premarin fue menos de la mitad de la observada cuando Premarin se administró solo, y la dosis se aumentó de 0,625 a 1,25 mg. Se desconoce el significado clínico de estos aumentos y no se estudiaron dosis superiores de Premarin en combinación con etoricoxib. Se deben tener en consideración estos aumentos de la concentración estrogénica al elegir terapia hormonal post-menopáusica para usar con etoricoxib, porque el aumento en la exposición estrogénica podría aumentar el riesgo de acontecimientos adversos asociados a la terapia hormonal sustitutiva.

Prednisona/prednisolona: en estudios de interacción farmacológica, etoricoxib no tuvo efectos clínicamente importantes en la farmacocinética de prednisona/prednisolona. Digoxina: etoricoxib 120 mg administrado una vez al día durante 10 días a voluntarios sanos no alteró el AUC_{0-24h} plasmático del estado estacionario o la eliminación renal de digoxina. Hubo un aumento en la C_{max} de digoxina (aproximadamente del 33%). Este aumento no es generalmente importante para la mayoría de los pacientes. Sin embargo, los pacientes con un alto riesgo de presentar toxicidad por digoxina deben ser monitorizados cuando se administren concomitantemente etoricoxib y digoxina. Efecto de etoricoxib sobre fármacos metabolizados por sulfotransferasas Etoricoxib es un inhibidor de la actividad de la sulfotransferasa humana, particularmente la SULT1E1, y se ha demostrado que aumenta las concentraciones séricas de etinilestradiol. Mientras que el conocimiento sobre los efectos de múltiples sulfotransferasas es actualmente limitado, y las consecuencias clínicas para muchos fármacos todavía están siendo investigadas, puede ser prudente tener precaución cuando se administre etoricoxib concomitantemente con otros fármacos que sean metabolizados principalmente por sulfotransferasas humanas (p. ej., salbutamol oral y minoxidil).

Efecto de etoricoxib sobre fármacos metabolizados por isoenzimas del CYP Según los estudios in vitro, no cabe esperar que etoricoxib inhiba los citocromos P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4. En un estudio en sujetos sanos, la administración diaria de etoricoxib 120 mg no alteró la actividad del CYP3A4 hepático, determinada por la prueba del aliento con eritromicina. Efectos de otros fármacos sobre la farmacocinética de etoricoxib La vía principal del metabolismo de etoricoxib es dependiente de las enzimas CYP. El CYP3A4 parece contribuir al metabolismo de etoricoxib in vivo. Los estudios in vitro indican que el CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 y CYP2C19 también pueden catalizar la principal vía metabólica, pero,

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cuantitativamente, sus funciones no se han estudiado in vivo. Ketoconazol: ketoconazol, un inhibidor potente del CYP3A4, administrado a voluntarios sanos, a dosis de 400 mg una vez al día durante 11 días, no tuvo ningún efecto clínicamente importante en la farmacocinética de la dosis única de 60 mg de etoricoxib (aumento del AUC del 43%). Voriconazol y Miconazol: la administración conjunta de voriconazol oral o gel oral de miconazol para uso tópico, inhibidores potentes del CYP3A4, con etoricoxib causó un ligero aumento en la exposición a etoricoxib, pero no se considera clínicamente significativo según los datos publicados. Rifampicina: la administración conjunta de etoricoxib con rifampicina, un inductor potente de las enzimas del CYP, produjo una disminución del 65% en las concentraciones plasmáticas de etoricoxib. Esta interacción podría producir la reaparición de los síntomas cuando etoricoxib se administra conjuntamente con rifampicina. Mientras que esta información podría sugerir un aumento de la dosis, no se han estudiado dosis de etoricoxib superiores a las mencionadas para cada indicación en combinación con rifampicina, y por tanto no se recomiendan. Antiácidos: los antiácidos no afectan a la farmacocinética de etoricoxib de forma clínicamente relevante.

Acetaminofén:

Los antiácidos y la comida retrasan y disminuyen la absorción oral de acetaminofén. Las fenotiazinas interfieren con el centro termoregulador, con lo que su uso concomitante con el acetaminofén puede ocasionar hipotermia.

Los agentes que inhiben sistema enzimático CYP2E1 o CYP1A2 pueden, en principio, reducir el riesgo de hepatotoxicidad por el acetaminofén al competir con él, reduciendo la generación de metabolitos tóxicos. Algunos fármacos que inhiben dichos isoenzimas son la cimetidina, la claritromicina, la eritromicina, el ketoconazol, algunas quinolonas como la ciprofloxacina y la levofloxacina, el omeprazol y la paroxetina. Sin embargo se desconoce la significación clínica de estas posibles interacciones. Por el contrario, los fármacos que inducen las isoenzimas hepáticas puede incrementar el riesgo de una hepatotoxicidad por los metabolitos del acetaminofén. Algunos agentes inductores hepáticos son los barbitúricos, la isoniácida, la carbamazepina, la fenitoina, la rifampina, y el ritonavir. La combinación de isoniácida y acetaminofén ha ocasionado graves efectos hepatotóxicos en pacientes y estudios en ratas han demostrado que la administración previa de isoniácida agrava la hepatotoxicidad del acetaminofén. También se conocen casos en los que moderadas dosis de acetaminofén fueron hepatotóxicas en pacientes tratados con fenobarbital.

No se recomienda el uso concomitante de acetaminofén y salicilatos, por estar aumentado el riesgo de una nefropatía analgésica, incluyendo necrosis papilar y enfermedad renal terminal.

El acetaminofén es preferible a la aspirina en los pacientes que necesiten un analgésico estando estabilizados con warfarina. Sin embargo el acetaminofén también aumenta la respuesta hipoprotrombinémica de la warfarina, aumentando el INR y el riesgo de hemorragias. Se desconoce el mecanismo exacto de esta interacción aunque es posible que

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

sea debida a una competencia entre fármacos por los sistemas enzimáticos que los metabolizan. Se recomienda una estrecha vigilancia si se administra acetaminofén a pacientes anticoagulados, en particular cuando se usa en dosis grandes (más de 4 g por día) durante más de diez días.

Las concentraciones plasmáticas de acetaminofén aumentan un 50% después de administración de diflunisal, mientras que las concentraciones de este último no son afectadas.

Los pacientes tratados con prilocaina tienen un mayor riesgo desarrollar metahemoglobinemia.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Mayores de 18 años.

1 tableta al día durante máximo 3 días.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

Evaluación farmacológica de la nueva asociación

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos con la asociación propuesta, puesto que lo allegado corresponde a estudios independientes de cada producto y explicar cuál es la racionalidad de asociar un medicamento analgésico que se administra cada 24 horas con otro que se administra cada 4 a 6 horas.

3.1.4.9. EUTEBROL DUO

Expediente : 20158876

Radicado : 20191031682

Fecha : 22/02/2019

Interesado : Tecnofarma Colombia SAS

Composición: Cada cápsula contiene 14 mg de Memantina Clorhidrato y 28 mg de Donepezilo Clorhidrato

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Forma farmacéutica: Cápsula de liberación prolongada

Indicaciones: Tratamiento de la demencia tipo Alzheimer moderada a grave, en pacientes en tratamiento ya estabilizados.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a: clorhidrato de memantina, clorhidrato de donepezilo, derivados de piperidina o cualquiera de los excipientes utilizados en la formulación.

Precauciones y advertencias:

Precauciones:

Embarazo:

No hay estudios adecuados y/o bien controlados con clorhidrato de memantina y clorhidrato de donepezilo solos o en combinación en mujeres embarazadas. EUTEBROL DUO debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial sobre la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia:

No existen datos sobre la presencia de memantina, donepezilo o sus metabolitos en la leche materna. Tampoco hay datos sobre sus posibles efectos sobre el lactante amamantado, ni en la producción de leche.

La indicación de EUTEBROL DUO debe basarse en los beneficios para la salud materna y los posibles riesgos en el desarrollo y la salud del lactante.

Uso pediátrico:

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

Uso geriátrico:

La mayoría de las personas con enfermedad de Alzheimer son mayores de 65 años. Los datos de seguridad relacionados al uso de EUTEBROL DUO descriptos en reacciones adversas, se obtuvieron de estos pacientes. No hubo diferencias clínicamente significativas en la mayoría de los eventos adversos reportados en pacientes ≥ 65 años y < 65 años.

Insuficiencia renal:

Se recomienda una reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Insuficiencia hepática:

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. EUTEBROL DUO no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Advertencias:

Anestesia:

El clorhidrato de donepezilo, como un inhibidor de la colinesterasa, es probable que exacerbe la relajación muscular de tipo succinilcolina durante la anestesia.

Afecciones cardiovasculares:

Debido a su acción farmacológica, los inhibidores de la colinesterasa pueden tener efectos vagotónicos sobre los nodos sinusal y auriculoventricular. Este efecto puede manifestarse como bradicardia o bloqueo cardíaco en pacientes con y sin alteraciones subyacentes conocidas de la conducción cardíaca. Se informaron episodios de síncope asociados al uso de clorhidrato de donepezilo.

Úlcera péptica y hemorragia digestiva:

A través de su acción principal, se puede esperar que los inhibidores de la colinesterasa incrementen la secreción de ácido gástrico debido al aumento de la actividad colinérgica. En estudios clínicos no se demostró un aumento en la incidencia ya sea de úlcera péptica o bien de hemorragia gastrointestinal. Los pacientes tratados con EUTEBROL DUO deben someterse a un seguimiento estrecho para detectar síntomas de sangrado gastrointestinal activo u oculto, especialmente los que están en mayor riesgo de desarrollar úlceras, por ejemplo, los que tienen antecedentes de enfermedad ulcerosa o los que reciben medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE) en forma concomitante.

Náuseas y vómitos:

Se ha demostrado que, cuando se inicia, como una consecuencia previsible de sus propiedades farmacológicas, el clorhidrato de donepezilo produce diarrea, náuseas y vómitos. Aunque en la mayoría de los casos, estos efectos fueron leves y transitorios, a veces de una a tres semanas, y se resolvieron durante el uso continuado de clorhidrato de donepezilo, los pacientes deben someterse a un seguimiento estrecho al inicio del tratamiento.

Afecciones genitourinarias:

Los medicamentos colinomiméticos podrían causar obstrucción en la salida de la vejiga, aunque no se ha observado en los ensayos clínicos con donepezilo.

Las condiciones que elevan el pH de la orina pueden disminuir la eliminación urinaria de memantina dando lugar a un aumento de los niveles plasmáticos de la misma.

Convulsiones:

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se cree que los medicamentos colinomiméticos, que incluyen el clorhidrato de donepezilo, tienen cierto potencial para causar convulsiones generalizadas. Sin embargo, la actividad convulsiva también puede ser una manifestación de la enfermedad de Alzheimer.

Afecciones pulmonares:

Debido a sus acciones colinomiméticas, los inhibidores de la colinesterasa deberán prescribirse con precaución a pacientes con antecedentes de asma o enfermedad pulmonar obstructiva.

Reacciones adversas:

Clorhidrato de Memantina:

Las reacciones adversas más frecuentes con clorhidrato de memantina de liberación prolongada observadas en estudios clínicos en pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada a grave fueron: cefalea, diarrea, y mareos.

Otras reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia $\geq 2\%$ fueron:

Trastornos gastrointestinales:

Diarrea, constipación, dolor abdominal, vómitos.

Infecciones e Infestaciones:

Gripe.

Estudios complementarios:

Aumento de peso.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Dolor de espalda.

Trastornos del sistema nervioso:

Cefalea, mareos, somnolencia.

Trastornos psiquiátricos:

Ansiedad, depresión, agresividad.

Trastornos renales y urinarios:

Incontinencia urinaria.

Trastornos Vasculares:

Hipertensión, hipotensión.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clorhidrato de Donepezilo:

Las reacciones adversas más frecuentes informadas con clorhidrato de donepezilo en estudios clínicos en pacientes con enfermedad de Alzheimer grave fueron diarrea, anorexia, vómitos, náuseas y equimosis. Las reacciones adversas más frecuentes informadas con clorhidrato de donepezilo en los estudios clínicos en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada fueron insomnio, calambres musculares y fatiga.

Otras reacciones adversas en pacientes con enfermedad de Alzheimer severa que ocurrieron con una frecuencia $\geq 2\%$ y fueron más frecuentes que placebo:

Organismo en su totalidad:

Accidente, infección, cefalea, dolor, dolor de espalda, fiebre, dolor torácico.

Sistema Cardiovascular:

Hipertensión, hemorragia, síncope.

Sistema Digestivo:

Diarrea, vómitos, anorexia, náusea.

Sistema hemático y linfático:

Equimosis.

Sistemas metabólico y nutricional:

Aumento de creatina fosfoquinasa, deshidratación, hiperlipidemia.

Sistema nervioso:

Insomnio, hostilidad, nerviosismo, alucinaciones, somnolencia, mareos, depresión, confusión, labilidad emocional, trastorno de la personalidad.

Piel y anexos:

Eczema.

Sistema urogenital:

Incontinencia urinaria.

Otras reacciones:

Se identificaron las reacciones adversas siguientes durante el uso de clorhidrato de memantina y clorhidrato de donepezilo. Debido a que estas reacciones se informaron voluntariamente para una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clorhidrato de memantina:

Insuficiencia renal aguda, agranulocitosis, insuficiencia cardíaca congestiva, hepatitis, leucopenia (que incluye neutropenia), pancreatitis, pancitopenia, síndrome de Stevens Johnson, ideación suicida, trombocitopenia y púrpura trombocitopénica trombótica.

Clorhidrato de donepezilo:

Dolor abdominal, agitación, colecistitis, confusión, convulsiones, alucinaciones, bloqueo cardíaco (de todos los tipos), anemia hemolítica, hepatitis, hiponatremia, síndrome neuroléptico maligno, pancreatitis y erupción cutánea.

Interacciones:

Uso de memantina con medicamentos que alcalinizan la orina:

El aclaramiento de memantina se redujo en aproximadamente un 80% bajo condiciones de orina alcalina a pH 8. Por lo tanto, alteraciones de pH de la orina hacia la condición alcalina pueden conducir a una acumulación del fármaco con un posible aumento de las reacciones adversas. El pH de la orina se ve alterado por la dieta, los fármacos (por ejemplo, inhibidores de la anhidrasa carbónica, bicarbonato de sodio) y el estado clínico del paciente (por ejemplo, acidosis tubular renal o infecciones graves del tracto urinario). Por lo tanto, memantina se debe utilizar con precaución bajo estas condiciones.

Uso de memantina con otros antagonistas de N-metil-D-aspartato (NMDA):

El uso combinado de clorhidrato de memantina con otros antagonistas de NMDA (amantadina, ketamina y dextrometorfano) no se ha evaluado de forma sistemática y su uso debe enfocarse con cautela.

Uso de memantina con inhibidores de la colinesterasa:

La administración concomitante de memantina con el clorhidrato de donepezilo (inhibidor de la acetilcolinesterasa) no afectó la farmacocinética de memantina ni donepezilo. Además, la memantina no afectó la inhibición de la acetilcolinesterasa por donepezilo.

Efecto de la memantina en el metabolismo de otros fármacos:

Los estudios in vitro realizados con sustratos marcadores de enzimas CYP450 (CYP1A2, -2A6, -2C9, -2D6, -2E1, -3A4) mostraron una inhibición mínima de estas enzimas por la memantina. Además, los estudios in vitro indican que en concentraciones superiores a las asociadas con la eficacia, la memantina no induce las isoenzimas CYP1A2, -2C9, -2E1 y -

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3A4/5 del citocromo P450. No se esperan interacciones farmacocinéticas con fármacos metabolizados por estas enzimas.

Memantina no afectó a la farmacocinética del bupropión como sustrato de CYP2B6 o de su metabolito hidroxibupropión. Por otra parte, la memantina no afectó a la farmacocinética o la farmacodinamia de la warfarina según la evaluación de la RIN de protrombina.

Efecto de otros fármacos sobre memantina:

Memantina se elimina principalmente por vía renal y no se espera que los fármacos que son sustratos y/o inhibidores del sistema CYP450 puedan alterar la farmacocinética de memantina. Una sola dosis de bupropión no afectó a la farmacocinética de memantina en estado estable.

Drogas eliminadas vía renal:

Debido a que la memantina se elimina en parte por la secreción tubular, la coadministración de fármacos que utilizan el mismo sistema catiónico renal, incluyendo hidroclorotiazida (HCTZ), triamtireno (TA), la metformina, cimetidina, ranitidina, quinidina, y la nicotina, potencialmente podría resultar en niveles plasmáticos alterados de ambos agentes.

Además, la coadministración de clorhidrato de memantina con el fármaco antidiabético glibenclamida + metformina clorhidrato, no afectó la farmacocinética de memantina, metformina y glibenclamida. Además, la memantina no modificó el efecto hipoglucemiente en suero de estos fármacos, lo que indica la ausencia de una interacción farmacodinámica.

Drogas altamente unidas a proteínas plasmáticas:

Debido a que la unión a proteínas plasmáticas de la memantina es baja (45%), una interacción con medicamentos que son altamente ligados a las proteínas plasmáticas, como la warfarina y digoxina, es poco probable.

Efecto de otros medicamentos sobre el metabolismo de donepezilo:

Los inhibidores de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol) y CYP2D6 (por ejemplo, quinidina), inhiben el metabolismo de donepezilo in vitro. Se desconoce si hay un efecto clínico de la quinidina. Los inductores de CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, dexametasona, rifampicina y fenobarbital) pueden aumentar la tasa de eliminación de donepezilo.

Uso de donepezilo con anticolinérgicos:

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debido a su mecanismo de acción, los inhibidores de la colinesterasa, que incluyen clorhidrato de donepezilo, tienen el potencial de interferir con la actividad de medicamentos anticolinérgicos.

Uso de donepezilo con colinomiméticos y otros inhibidores de la colinesterasa:

Se puede esperar un efecto sinérgico cuando se administran inhibidores de la colinesterasa, que incluyen clorhidrato de donepezilo, concomitantemente con succinilcolina, agentes bloqueadores neuromusculares similares o agonistas colinérgicos como el betanecol.

Efecto de otros fármacos sobre el metabolismo de clorhidrato de donepezilo:

Un pequeño efecto en los inhibidores de CYP2D6 se identificó en un análisis farmacocinético poblacional de las concentraciones plasmáticas de donepezilo medidos en pacientes con la enfermedad de Alzheimer. El aclaramiento de donepezilo se redujo en aproximadamente 17%. Este resultado es consistente con la conclusión de que CYP2D6 es una vía metabólica menor de donepezilo. Estudios farmacocinéticos formales demostraron que el metabolismo de clorhidrato de donepezilo no se ve afectado significativamente por la administración concurrente de digoxina o cimetidina. Un estudio in vitro demostró que el donepezilo no fue un sustrato de la glicoproteína-P.

Drogas altamente unidas a proteínas:

En estudios de desplazamiento de drogas, clorhidrato de donepezilo en concentraciones de 0.3-10 mcg/ml no afectó la unión de furosemida, digoxina, y warfarina con la albúmina. Del mismo modo, la unión de clorhidrato de donepezilo a la albúmina humana no fue afectada por la furosemida, digoxina, y warfarina.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada de EUTEBROL DUO es de 28 mg/10 mg una vez al día.

Para los pacientes estabilizados con donepezilo que no reciben memantina actualmente:

Iniciar el tratamiento con la menor dosis de la combinación disponible, administrada una vez al día por la noche. La dosis debe aumentarse, hasta la dosis de mantenimiento recomendada de 28 mg/10 mg una vez al día.

El intervalo mínimo recomendado entre los aumentos de dosis es de una semana. La dosis debe ser aumentada solamente si la dosis anterior ha sido bien tolerada. La dosis máxima es de 28 mg/10 mg una vez al día.

Para pacientes estabilizados con donepezilo y memantina por separado:

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes pueden cambiarse a EUTEBROL DUO 28 mg/10 mg, tomado una vez al día por la noche.

El paciente debe comenzar a tomar EUTEBROL DUO el día siguiente a las últimas dosis de memantina y donepezilo administradas en forma separada.

Si un paciente olvida una dosis única de EUTEBROL DUO, la próxima dosis debe tomarse según lo previsto, sin duplicar la dosis.

EUTEBROL DUO puede tomarse con o sin alimentos. Las cápsulas de EUTEBROL DUO deben tragarse enteras.

En aquellos pacientes que presentan dificultades para deglutir la cápsula entera, se puede abrir la misma y mezclar el contenido con alimentos semisólidos. El contenido debe tragarse entero, sin masticar ni triturar.

Dosificación en pacientes con insuficiencia renal grave:

Para los pacientes estabilizados con donepezilo que no reciben memantina actualmente: Los pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina 5-29 ml/min, basado en la ecuación de Cockcroft-Gault), deben iniciar el tratamiento con la menor dosis de la combinación disponible. La dosis debe aumentarse hasta la dosis de mantenimiento recomendada de 14 mg /10 mg/día, por la noche después de un mínimo de una semana.

Para pacientes estabilizados con donepezilo y memantina por separado: Los pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina 5-29 ml/min, basado en la ecuación de Cockcroft-Gault), estabilizados con clorhidrato de memantina (5 mg dos veces al día o 14 mg de liberación prolongada una vez al día) y clorhidrato de donepezilo 10 mg, pueden cambiarse a EUTEBROL DUO 14 mg/10 mg, una vez al día.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Inserto allegado mediante radicado 20191031682

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

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.5 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

3.1.5.1. VITAMINA D3 + MAGNESIO

Expediente : 20156675
Radicado : 20181267374 / 20191100527
Fecha : 28/05/2019
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.

Composición:

Cada tableta masticable contiene 2000 UI de Vitamina D3 (Colecalciferol) + 80 mg de Magnesio

Forma farmacéutica: Tableta masticable

Indicaciones:

Tratamiento de las deficiencias de Vitamina D. Prevención de las fracturas osteoporóticas y reducción de la pérdida ósea posmenopáusica.

Contraindicaciones:

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a alguno de los componentes de este medicamento; pacientes con hipercalcemia, hipervitaminosis D y osteodistrofia renal con hiperfosfatemia. Así mismo debe valorarse la relación riesgo/beneficio en pacientes con: Aterosclerosis, insuficiencia cardíaca, hiperfosfatemia, hipersensibilidad a la vitamina D, insuficiencia renal y sarcoidosis.

Precauciones y advertencias:

La hipersensibilidad a la vitamina D puede ser un factor etiológico en niños con hipercalcemia idiopática, en estos casos la vitamina D debe ser estrictamente restringida.

Sólo pequeñas cantidades de vitamina D aparecen en la leche materna. Por eso, los niños exclusivamente alimentados con la leche de la madre y que han tenido poca exposición a la luz solar requieren suplementos de vitamina D.

Embarazo: La administración excesiva de vitamina D puede ser riesgosa para la madre y el feto. Las embarazadas con hipersensibilidad a los efectos de la vitamina D pueden presentar hipercalcemia e hipoparatiroidismo; los lactantes, un síndrome de facies particular (tipi diablo), retardo mental y estenosis de aorta congénita.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lactancia: Si bien pequeñas cantidades de metabolitos de vitamina D están presentes en la leche materna, no se han detectado problemas en humanos con la ingesta de los requerimientos diarios normales. Algunos lactantes pueden ser hipersensibles aún a bajas dosis de Vitamina D.

Uso pediátrico: En niños con una administración diaria prolongada de 1.800 UI de vitamina D, puede detenerse el crecimiento. El uso pediátrico debe efectuarse bajo estricta vigilancia médica.

En ancianos: Las respuestas a la vitamina D y sus análogos, son similares a las observadas en adultos jóvenes. Los pacientes bajo terapia anticonvulsiva pueden requerir suplementos de vitamina D para prevenir la osteomalacia.

La administración de Vitamina D 2000 + Magnesio, debe realizarse bajo prescripción y supervisión médica.

El margen entre la dosis terapéutica y la dosis tóxica es estrecho. El ajuste de la dosis debe realizarse tan pronto se observe una mejoría clínica.

Debe reajustarse el consumo dietético de alimentos fortificados con vitamina D para evitar los trastornos de la sobredosificación de vitamina D o análogos.

El medicamento no reemplaza la dieta balanceada, la actividad física regular y la exposición solar adecuada.

No reemplaza ni complementa una dieta adecuada acompañada de exposición solar y actividad física suficiente.

Reacciones adversas:

Son ocasionales y generalmente leves y transitorios: debilidad, cefalea, náuseas y vómito; resequedad en la boca; constipación; sabor metálico en su boca; dolores musculares o en los huesos; aumento de la sed y/o la micción, nicturia, o pérdida del apetito. Raramente reacción alérgica severa (disnea, disfagia, edema de los labios, la lengua o la cara y/o urticaria); arritmias o dolor abdominal.

Interacciones:

Los bifosfonatos (como el Pamidronato y otros), nitrato de galio y la plicamida, empleados en el tratamiento de la hipercalcemia, pueden antagonizar los efectos de la vitamina D. Los antiácidos a base de sales de aluminio disminuyen la absorción de las vitaminas liposolubles, como la vitamina D.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los barbitúricos y fármacos anticonvulsivantes pueden reducir el efecto de la vitamina D por la aceleración de su metabolismo hepático enzimático-inducido.

En el tratamiento de la hipercalcemia, la vitamina D puede antagonizar los efectos de la calcitonina si se administran conjuntamente.

Los diuréticos tiazídicos y preparados de calcio administrados junto con la vitamina D pueden aumentar el riesgo de hipercalcemia.

La colestiramina, colestipol y/o aceites minerales disminuyen la absorción intestinal de la vitamina D, por ello, en caso que deban coadministrarse, se deben incrementar la dosis de vitamina D adecuadamente.

En pacientes digitalizados la coadministración de vitamina D puede ocasionar arritmias cardíacas, así como la coadministración con sales conteniendo fosfatos pueden inducir riesgo de hiperfosfatemia.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Mayores de 12 años: Vitamina D3 2000 UI + Magnesio de 1 a 2 tabletas al día o según prescripción médica.

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. 2019004320 emitido mediante Acta No. 08 de 2019 SEM numeral 3.1.5.2 allegando información clínica que permita evidenciar la real utilidad y seguridad del producto en las indicaciones solicitadas, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido mediante Acta No. 08 de 2019 SEM, numeral 3.1.5.2., y recomienda negar puesto que el interesado no adjunto información clínica adicional que sustenten la eficacia y seguridad en las indicaciones propuestas.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

3.1.5.2. VITAMINA D3 + MAGNESIO

Expediente : 20156676
Radicado : 20181267375 / 20191100528
Fecha : 28/05/2019
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.

Composición:

Cada tableta masticable contiene 1000 UI de Vitamina D3 (Colecalciferol) + 80 mg de Magnesio

Forma farmacéutica: Tableta masticable

Indicaciones:

Tratamiento de las deficiencias de Vitamina D.

Contraindicaciones:

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a alguno de los componentes de este medicamento; pacientes con hipercalcemia, hipervitaminosis D y osteodistrofia renal con hiperfosfatemia. Así mismo debe valorarse la relación riesgo/beneficio en pacientes con: Aterosclerosis, insuficiencia cardíaca, hiperfosfatemia, hipersensibilidad a la vitamina D, insuficiencia renal y sarcoidosis.

Precauciones y advertencias:

La hipersensibilidad a la vitamina D puede ser un factor etiológico en niños con hipercalcemia idiopática, en estos casos la vitamina D debe ser estrictamente restringida.

Sólo pequeñas cantidades de vitamina D aparecen en la leche materna. Por eso, los niños exclusivamente alimentados con la leche de la madre y que han tenido poca exposición a la luz solar requieren suplementos de vitamina D.

Embarazo: La administración excesiva de vitamina D puede ser riesgosa para la madre y el feto. Las embarazadas con hipersensibilidad a los efectos de la vitamina D pueden presentar hipercalcemia e hipoparatiroidismo; los lactantes, un síndrome de facies particular (tipi diablo), retardo mental y estenosis de aorta congénita.

Lactancia: Si bien pequeñas cantidades de metabolitos de vitamina D están presentes en la leche materna, no se han detectado problemas en humanos con la ingesta de los requerimientos diarios normales. Algunos lactantes pueden ser hipersensibles aún a bajas dosis de Vitamina D.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Uso pediátrico: En niños con una administración diaria prolongada de 1.800 UI de vitamina D, puede detenerse el crecimiento. El uso pediátrico debe efectuarse bajo estricta vigilancia médica.

En ancianos: Las respuestas a la vitamina D y sus análogos, son similares a las observadas en adultos jóvenes. Los pacientes bajo terapia anticonvulsiva pueden requerir suplementos de vitamina D para prevenir la osteomalacia.

La administración de Vitamina D 1000 + Magnesio, debe realizarse bajo prescripción y supervisión médica.

El margen entre la dosis terapéutica y la dosis tóxica es estrecho. El ajuste de la dosis debe realizarse tan pronto se observe una mejoría clínica.

Debe reajustarse el consumo dietético de alimentos fortificados con vitamina D para evitar los trastornos de la sobredosificación de vitamina D o análogos.

El medicamento no reemplaza la dieta balanceada, la actividad física regular y la exposición solar adecuada.

No reemplaza ni complementa una dieta adecuada acompañada de exposición solar y actividad física suficiente.

Reacciones adversas:

Son ocasionales y generalmente leves y transitorios: debilidad, cefalea, náuseas y vómito; resequedad en la boca; constipación; sabor metálico en su boca; dolores musculares o en los huesos; aumento de la sed y/o la micción, nicturia, o pérdida del apetito. Raramente reacción alérgica severa (disnea, disfagia, edema de los labios, la lengua o la cara y/o urticaria); arritmias o dolor abdominal.

Interacciones:

Los bifosfonatos (como el Pamidronato y otros), nitrato de galio y la plicamida, empleados en el tratamiento de la hipercalcemia, pueden antagonizar los efectos de la vitamina D. Los antiácidos a base de sales de aluminio disminuyen la absorción de las vitaminas liposolubles, como la vitamina D.

Los barbitúricos y fármacos anticonvulsivantes pueden reducir el efecto de la vitamina D por la aceleración de su metabolismo hepático enzimático-inducido.

En el tratamiento de la hipercalcemia, la vitamina D puede antagonizar los efectos de la calcitonina si se administran conjuntamente.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Los diuréticos tiazídicos y preparados de calcio administrados junto con la vitamina D pueden aumentar el riesgo de hipercalcemia.

La colestiramina, colestipol y/o aceites minerales disminuyen la absorción intestinal de la vitamina D, por ello, en caso que deban coadministrarse, se deben incrementar la dosis de vitamina D adecuadamente.

En pacientes digitalizados la coadministración de vitamina D puede ocasionar arritmias cardíacas, así como la coadministración con sales conteniendo fosfatos pueden inducir riesgo de hiperfosfatemia.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Mayores de 12 años: Vitamina D3 1000 UI + Magnesio de 1 a 2 tabletas al día.

Condición de venta: Venta Libre

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2019004321 emitido mediante Acta No. 08 de 2019 SEM numeral 3.1.5.3 allegando información clínica que permita evidenciar la real utilidad y seguridad del producto en las indicaciones solicitadas, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del mediante Acta No. 08 de 2019 SEM, numeral 3.1.5.3., y recomienda negar puesto que el interesado no adjunto información clínica adicional que sustenten la eficacia y seguridad en las indicaciones propuestas.

3.1.5.3. PRASTERONA 25 MG. TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20155901
Radicado : 20181258912 / 20191107569
Fecha : 07/06/2019
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Composición: Cada tableta recubierta contiene 25 mg de Prasterona

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Tratamiento de los síntomas moderados a severos derivados de la atrofia vulvovaginal posmenopáusica que afectan la calidad de la vida sexual.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.
- Hemorragia vaginal no diagnosticada.
- Diagnóstico actual, antecedentes o sospecha de cáncer de mama.
- Diagnóstico actual o sospecha de tumores malignos dependientes de estrógenos (p. ej., cáncer de endometrio).
- Hiperplasia endometrial no tratada.
- Enfermedad hepática aguda o antecedentes de enfermedad hepática mientras las pruebas de la función hepática sigan alteradas.
- Diagnóstico actual o antecedentes de tromboembolia venosa (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar).
- Trastornos trombofílicos conocidos (p. ej., deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina).
- Diagnóstico actual o reciente de enfermedad tromboembólica arterial (p. ej., angina, infarto de miocardio).
- Porfiria.

Precauciones y advertencias:

- Los suplementos nutricionales que contengan DHEA no están destinados para diagnosticar, tratar, curar o prevenir ninguna enfermedad. Los consumidores también deben ser informados de que las normas rígidas del control de calidad no son necesarias para los nutraceuticos y que pueden ocurrir una variabilidad sustancial tanto en la potencia como en la pureza de estos productos.
- Al igual que con otras hormonas, no se recomienda la administración de suplementos de DHEA en una mujer con sangrado vaginal anormal no diagnosticado, cáncer endometrial, hiperplasia endometrial, cáncer uterino o cáncer vaginal.
- Las mujeres que toman DHEA deben recibir un examen clínico anual de mama, un examen pélvico y mamografías regulares según lo recomendado por su profesional de la salud.
- La dehidroepiandrosterona, DHEA debe considerarse contraindicada para uso en pacientes con enfermedad hepática, hepatitis, cáncer hepatocelular, o ictericia. En 1984, la FDA prohibió la venta sin receta médica de la DHEA debido a la su capacidad para causar hepatotoxicidad. Ha sido reportada hepatitis medicamentosa transitoria en

Acta No. 23 de 2019 SEM

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



- asociación con el uso de DHEA en suplementos nutricionales. Debido a que tanto los estrógenos y los andrógenos pueden exacerbar la porfiria hepática aguda intermitente o variegada, la DHEA, que tiene acciones androgénicas, debe utilizarse con precaución en pacientes con estas enfermedades.
- El tratamiento con DHEA de los pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) debe abordarse con cautela. La DHEA puede poseer efectos inmunomoduladores, tal vez aumentando la secreción de IL-2 a partir de células T activadas como se ha demostrado en modelos murinos. Si bien esto sugiere que la DHEA puede desempeñar un papel en la función del sistema inmunológico, no se ha determinado el papel de los suplementos de DHEA en el tratamiento del síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA).
 - La mayoría de las hormonas no esenciales se deben interrumpir cuando sea factible varias semanas antes de una cirugía mayor. La DHEA puede inhibir la agregación de plaquetas, un efecto que puede ser importante a considerar durante los procedimientos quirúrgicos.
 - El aceite de soja es el producto crudo a partir del cual se fabrican muchos suplementos de DHEA. Los productos que contengan DHEA deben utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de alergias a los alimentos que contienen soja o que exhiben hipersensibilidad a la lecitina de soja.
 - Una de las funciones de DHEA endógena es inhibir la enzima deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato. Utilice DHEA con precaución en pacientes con deficiencia de G6PD.
 - La Prasterona (DHEA) se debe utilizar con precaución en pacientes con trastorno bipolar. Un reporte de caso existe de la aparición de manía en un paciente predispuesto al consumo de grandes dosis de un suplemento de DHEA sobre una base rutinaria. Hasta que se conozca más información, los médicos deben ser conscientes de que la labilidad emocional o cambios en el estado de ánimo pueden ocurrir en pacientes seleccionados.

Reacciones adversas:

- El tratamiento prolongado con sustancias androgénicas puede conducir a la masculinidad irreversible, por lo que el beneficio del tratamiento con DHEA debe ser compensado con el riesgo de efectos secundarios andrógenos similares. El efecto de los suplementos de DHEA en los procesos normales del sistema endocrino en mujeres no es claro. Las mujeres deben informar de cualquier cambio menstrual, incluyendo amenorrea, sangrado vaginal inusual, dismenorrea, o hinchazón abdominal a sus proveedores de atención médica. Cambios en los senos, incluyendo secreción mamaria, aumento de las mamas, sensibilidad en los senos, o galactorrea también deben ser reportados.
- Si se sospecha de embarazo, el embarazo se debe descartar antes de continuar el uso de DHEA.
- También pueden ocurrir exacerbaciones del acné.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Puede producirse un edema periférico leve con el uso de DHEA como el resultado de un aumento de la retención de líquidos (en asociación con retención de sodio) asociado con un leve aumento de peso.
- La Prasterona (DHEA) puede causar inestabilidad emocional. Se ha reportado al menos un caso de posible manía inducida por DHEA, en un paciente predispuesto a la enfermedad bipolar que consumía dosis > 300 mg/día. Los médicos deben estar alerta ante posibles alteraciones en el estado psiquiátrico en pacientes que toman la Prasterona con fines complementarios o medicinales.
- Puede producirse disfunción hepática por el uso de esteroides androgénicos, especialmente los 17-alfa-alquilandrogenos orales (por ejemplo, metiltestosterona). Aunque la DHEA no contiene el grupo alquilo 17 en su estructura, se han reportado de hepatitis en asociación con el uso de DHEA. La toxicidad hepática no ha sido reportada en estudios en humanos, pero se han reportado elevación de las transaminasas hepáticas y confirmado con la reintroducción del fármaco en algunos ensayos. En 1984, la FDA prohibió la venta sin receta médica (OTC) de la DHEA debido a la posibilidad de hepatitis. Se ha observado clastogénesis se ha observado en los tejidos hepáticos de los animales expuestos a DHEA. La DHEA parece actuar como un proliferador de los perisoxomas, resultando en tumores de hígado y nódulos en las zonas periportales del lóbulo del hígado en ratas. La DHEA se debe interrumpir en cualquier paciente que desarrolle signos o síntomas de posibles problemas hepáticos, incluyendo enzimas hepáticas elevadas, náuseas/vómitos, fatiga, ictericia o dolor abdominal severo.
- No se conoce el efecto de la DHEA en la progresión de los tumores hormonalmente dependientes en hombres o mujeres, o el riesgo de cáncer secundario, como el cáncer de mama. Se han comprobado niveles de androstenediona sérica y de DHEA / DHEAS elevados en mujeres con cáncer de ovario en comparación con los controles. Se desconoce si la suplementación con DHEA se asocia con perfiles hormonales del suero similares.
- La DHEA ha causado reducciones reversibles en el colesterol HDL y en el colesterol total en algunos ensayos clínicos. En otros ensayos no se han observado cambios en el perfil de los lípidos séricos. La DHEA también puede presentar efectos antiplaquetarios. Se desconoce la influencia de estos cambios en el desarrollo aterosclerosis, u otros criterios de valoración relacionados con el corazón.

Interacciones:

- La Prasterona es un andrógeno débil que tiene efectos hormonales complejos. No está claro qué acciones podría tener la DHEA exógena sobre otros regímenes hormonales exógenos (por ejemplo, andrógenos, estrógenos, anticonceptivos orales, o progestinas). Podría producirse efectos aditivos o antagónicos. Los mecanismos o los resultados de las interacciones con DHEA y otras hormonas pueden ser multifactoriales y dependientes del sexo y la edad del individuo que está siendo tratado, de la indicación para la cual se usan las hormonas, la ruta por la que se da

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- DHEA, y la duración del uso concomitante. No se recomienda el uso simultáneo de la DHEA con cualquiera de estos regímenes hormonales.
- Parece prudente no administrar DHEA en los tratamientos hormonales para la infertilidad o el cáncer tales como los análogos de GnRH (cetorelix, ganirelix, goserelina, leuprorelina o triptorelina), ya que la DHEA puede interferir con estas terapias.
 - Teóricamente, debido a que las isoflavonas de soja inhiben la 5-alfa-reductasa tipo II, estas sustancias pueden contrarrestar la actividad de los andrógenos.
 - Los corticosteroides reducen la secreción suprarrenal de DHEA y DHEAS endógenas, lo que resulta en una reducción de sus concentraciones séricas. El impacto de la Prasterona exógena en la seguridad o eficacia de los regímenes de tratamiento crónicos con corticosteroides todavía se desconoce. La administración de DHEA a los pacientes tratados con corticosteroides sólo debe hacerse bajo la observación de un profesional médico calificado.
 - La Prasterona tiene efectos antiplaquetarios que pueden prolongar el tiempo de sangrado. La inhibición de la agregación plaquetaria por DHEA se ha demostrado "in vivo" en los seres humanos: la agregación de plaquetas estimulada por araquidonato se prolongó o fue completamente inhibida por la DHEA. La DHEA se convierte en andrógenos y estrógenos en el cuerpo humano y por lo tanto puede afectar a la hemostasia a través de efectos androgénicos o estrogénicos. Los estrógenos aumentan la producción de factores de coagulación VII, VIII, IX, y X. Los andrógenos, como la testosterona, aumentan la síntesis de varias proteínas anticoagulantes y fibrinolíticas. Debido a estos posibles efectos variados sobre la coagulación, los pacientes que sean tratados con DHEA simultáneamente con warfarina, heparina, aspirina, u otros inhibidores de la agregación plaquetaria deben ser monitorizados por los efectos secundarios o por la necesidad de ajustes de dosis.
 - Los niveles endógenos de DHEA y DHEAS pueden ser regulados por la insulina y pueden no afectar la acción de la insulina. No está claro el efecto que la suplementación con DHEA tendría sobre el control glucémico.
 - El exemestano no debe administrarse simultáneamente con ningún preparado que contenga Prasterona, ya que estos productos podrían interferir con la acción farmacológica de exemestano.
 - La Prasterona puede inhibir el metabolismo de triazolam, y otras benzodiazepinas (por ejemplo, alprazolam, midazolam), que experimentan un metabolismo mediado por CYP3A4. En un estudio en voluntarios ancianos, la mitad de los pacientes recibieron DHEA 200 mg/día PO durante 2 semanas, seguido de una dosis única de 0,25 mg triazolam. El aclaramiento del triazolam se redujo en cerca del 30% en los pacientes tratados previamente con DHEA versus el grupo de control. Aunque se necesitan más estudios, la sedación inducida por las benzodiazepinas sobre el SNC y otros efectos adversos podrían incrementarse en algunas personas si se coadministra la DHEA.
 - Los andrógenos, incluyendo la Prasterona son estimulantes de la eritropoyesis. La administración concomitante de andrógenos puede aumentar la respuesta del paciente a la epoetina alfa, lo que reduce la cantidad necesaria para tratar la anemia. Debido a

Acta No. 23 de 2019 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

las reacciones adversas se han asociado con un aumento brusco en la viscosidad de la sangre, esta combinación de fármacos se debe evitar, si es posible.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Administración y Posología:

La pauta de administración de Prasterona 25 mg, Tableta recubierta, consiste en la toma de una tableta una vez al día.

Puede almacenarse hasta durante 4 meses posterior a su expendio, a una temperatura ideal de 25°C, sin embargo, tolera desde los 15 hasta los 30°C sin ningún problema.

La Prasterona, tratamiento oral, debe conservarse dentro de su empaque perfectamente sellado, en un lugar seco y a temperatura ambiente hasta 30° C.

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

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

Grupo etario: Mujeres en estado de menopausia y perimenopausia.

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. 2019004316 emitido mediante Acta No. 08 de 2019 SEM numeral 3.1.3.1, allegando estudios adicionales con comparador activo, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Información para Prescribir allegada mediante radicado 20181258912

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora no encuentra satisfactoria la respuesta dada a los requerimientos del Acta No. 08 de 2019 SEM numeral 3.1.3.1 puesto que los estudios allegados tienen poca casuística, otros sin comparadores y otros con objetivos diferentes. Uno de los estudios sobre revisión de la evidencia indica que ensayos controlados aleatorizados no evidencian beneficios de la terapia oral con DHEA en mujeres posmenopáusicas. Por lo anterior, la Sala ratifica la negación.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.5.4. PRASTERONA 0.125%. CREMA VAGINAL

Expediente : 20155903
Radicado : 20181258932 / 20191107547
Fecha : 07/06/2019
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S.

Composición: Cada 100 g de crema contienen Prasterona 0.125 %

Forma farmacéutica: Crema vaginal

Indicaciones:

Tratamiento de la atrofia vulvovaginal en mujeres posmenopáusicas con síntomas de intensidad moderada a severa.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.
- Hemorragia vaginal no diagnosticada.
- Diagnóstico actual, antecedentes o sospecha de cáncer de mama.
- Diagnóstico actual o sospecha de tumores malignos dependientes de estrógenos (p. ej., cáncer de endometrio).
- Hiperplasia endometrial no tratada.
- Enfermedad hepática aguda o antecedentes de enfermedad hepática mientras las pruebas de la función hepática sigan alteradas.
- Diagnóstico actual o antecedentes de tromboembolia venosa (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar).
- Trastornos trombofílicos conocidos (p. ej., deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina).
- Diagnóstico actual o reciente de enfermedad tromboembólica arterial (p. ej., angina, infarto de miocardio).
- Porfiria.

Precauciones y advertencias:

- No se considera necesario ajustar la dosis en mujeres de edad avanzada.
- Dado que el medicamento propuesto es de acción local en la vagina, no es necesario ajustar la dosis en mujeres posmenopáusicas con insuficiencia renal o hepática o cualquier otra anomalía o enfermedad sistémica.
- Solo se debe iniciarse el tratamiento cuando los síntomas afecten negativamente a la calidad de vida.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Antes de iniciar el tratamiento, se deben obtener antecedentes clínicos personales y familiares completos. La exploración física (incluida la pelvis y la mama) debe guiarse por estos antecedentes y por las contraindicaciones y advertencias y precauciones especiales de empleo de acuerdo con la decisión del médico.
- Durante el tratamiento, se recomiendan chequeos periódicos.
- Se debe informar a las mujeres sobre cambios en las mamas que se deben comunicar a su médico o enfermera.
- Se deben realizar exploraciones complementarias, como citologías vaginales y mediciones de la presión arterial, de acuerdo con las prácticas de cribado actualmente aceptadas y adaptándolas a las necesidades clínicas de cada caso.

Si se produce o se ha producido previamente cualquiera de las situaciones siguientes, y/o si se ha agravado durante un embarazo o un tratamiento hormonal anterior, la paciente debe ser vigilada estrechamente:

- Leiomioma (fibroma uterino) o endometriosis
- Factores de riesgo para trastornos tromboembólicos
- Factores de riesgo para tumores dependientes de estrógenos, por ejemplo, cáncer de mama en familiares de primer grado
- Hipertensión
- Hepatopatías (p. ej., adenoma hepático)
- Diabetes mellitus con o sin afectación vascular
- Colelitiasis
- Migraña o cefalea (intensa)
- Lupus eritematoso sistémico
- Antecedentes de hiperplasia endometrial
- Epilepsia
- Asma
- Otosclerosis

El tratamiento debe interrumpirse si se descubre una contraindicación, así como en las siguientes situaciones:

- Ictericia o deterioro de la función hepática
- Aumento significativo de la presión arterial
- Aparición de cefalea migrañosa
- Embarazo
- La Prasterona se metaboliza hacia compuesto estrogénicos, por lo que en mujeres con el útero intacto el riesgo de padecer hiperplasia o carcinoma endometrial se ve aumentado con durante periodos prolongados de exposición a estrógenos externos. No se han notificado casos de hiperplasia endometrial en mujeres tratadas durante 52 semanas en estudios clínicos. No se ha estudiado en mujeres con hiperplasia endometrial.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- No se ha estudiado la exposición a Prasterona intravaginal por un periodo superior a 1 año.
- En caso de presentarse hemorragia o manchado vaginal durante el tratamiento, se debe investigar la causa, incluso mediante biopsia con el fin de descartar una posible neoplasia maligna.
- La estimulación con estrógenos sin oposición puede inducir una transformación premaligna o maligna de los focos residuales de endometriosis. Por consiguiente, se recomienda precaución al utilizar este producto en mujeres que se hayan sometido a una histerectomía por endometriosis, sobre todo si se sabe que presentan endometriosis residual, ya que la Prasterona intravaginal no se ha estudiado en mujeres con endometriosis.
- Prasterona intravaginal no se ha estudiado en mujeres con activo o previo cáncer de ovario o mama. Estudios epidemiológicos reportan mayor incidencia de estas patologías en mujeres que reciben terapia de reemplazo hormonal.
- No se ha estudiado en mujeres con resultados aberrantes de citologías vaginales.
- No se ha estudiado en mujeres con diagnóstico actual o antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa. El riesgo de presentar algún evento trombótico se ve aumentado con el uso de estrógenos.
- No se ha estudiado en mujeres con hipertensión no controlada (presión arterial superior a 140/90 mmHg) y enfermedad cardiovascular. Se han notificado casos poco frecuentes de hipertensión en los ensayos clínicos, con unas tasas de incidencia similares en los dos grupos (6,5 mg de Prasterona y placebo). No se han notificado casos de arteriopatía coronaria durante los ensayos clínicos.
- No se ha estudiado en mujeres con diagnóstico actual o antecedentes de enfermedad tromboembólica arterial. No se han notificado casos de enfermedad tromboembólica arterial durante los ensayos clínicos.
- Algunos trastornos observados con la terapia de reemplazo hormonal incluyen: retención de líquidos en pacientes con disfunción renal o cardíaca, elevaciones importantes de los triglicéridos plasmáticos que han dado lugar a un cuadro de pancreatitis en pacientes con hipertrigliceridemia preexistente, aumento de la globulina fijadora de tiroxina (TBG), lo que incrementa las hormonas tiroideas totales circulantes, aumento sérico de la globulina de unión a corticoides (CBG) y la globulina de unión a las hormonas sexuales (SHBG), lo que elevará los niveles de corticosteroides y esteroides sexuales circulantes, respectivamente. Hay algunos indicios de un mayor riesgo de demencia probable en mujeres que empiezan a utilizar THS combinada o solo con estrógenos de forma continua después de los 65 años de edad. Ninguno de estos trastornos se ha observado con Intrarosa durante los ensayos clínicos.
- Las mujeres con infección vaginal deben recibir tratamiento antibiótico adecuado antes de iniciar el tratamiento con Prasterona intravaginal.
- La mayoría de las hormonas no esenciales se deben interrumpir cuando sea factible varias semanas antes de una cirugía mayor. La DHEA puede inhibir la agregación de plaquetas, un efecto que puede ser importante a considerar durante los procedimientos quirúrgicos.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Una de las funciones de DHEA endógena es inhibir la enzima deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato. Utilice Prasterona con precaución en pacientes con deficiencia de G6PD.
- La Prasterona se debe utilizar con precaución en pacientes con trastorno bipolar. Un reporte de caso existe de la aparición de manía en un paciente predispuesto al consumo de grandes dosis de un suplemento de DHEA sobre una base rutinaria. Hasta que se conozca más información, los médicos deben ser conscientes de que la labilidad emocional o cambios en el estado de ánimo pueden ocurrir en pacientes seleccionados.

Reacciones adversas:

La reacción adversa observada con más frecuencia es el flujo vaginal. Esto es debido a la fusión de la base grasa utilizada como excipiente, que se añade al aumento esperado de las secreciones vaginales debido al tratamiento. No es necesario interrumpir el tratamiento si se produce flujo vaginal.

En la siguiente tabla se relacionan eventos adversos que han sido identificados en estudios clínicos con Prasterona.

Reacciones adversas	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Secreción vaginal	
Trastornos del aparato reproductor y la mama	Citología vaginal anómala (principalmente ASCUS o LGSIL)	Pólipos cervicales/uterinos. Masa mamaria benigna
Exploraciones complementarias	Fluctuación en el peso	

Interacciones:

- No se ha investigado el uso concomitante con terapia hormonal sustitutiva sistémica (tratamiento solo con estrógenos o con una combinación de estrógenos-progestágenos o tratamiento con andrógenos) o con estrógenos vaginales, por lo que no se recomienda.
- La Prasterona es un andrógeno débil que tiene efectos hormonales complejos. No está claro qué acciones podría tener la DHEA exógena sobre otros regímenes hormonales exógenos (por ejemplo, andrógenos, estrógenos, anticonceptivos orales, o progestinas). Podría producirse efectos aditivos o antagónicos. No se recomienda el uso simultáneo de la DHEA con cualquiera de estos regímenes hormonales.
- Los corticosteroides reducen la secreción suprarrenal de DHEA y DHEAS endógenas, lo que resulta en una reducción de sus concentraciones séricas. El impacto de la

Acta No. 23 de 2019 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Prasterona exógena en la seguridad o eficacia de los regímenes de tratamiento crónicos con corticosteroides todavía se desconoce. La administración de DHEA a los pacientes tratados con corticosteroides sólo debe hacerse bajo la observación de un profesional médico calificado.

- La Prasterona tiene efectos antiplaquetarios que pueden prolongar el tiempo de sangrado. La inhibición de la agregación plaquetaria por DHEA se ha demostrado "in vivo" en los seres humanos: la agregación de plaquetas estimulada por araquidonato se prolongó o fue completamente inhibida por la DHEA.
- Los niveles endógenos de DHEA y DHEAS pueden ser regulados por la insulina y pueden no afectar la acción de la insulina. No está claro el efecto que la suplementación con DHEA tendría sobre el control glucémico.
- El exemestano no debe administrarse simultáneamente con ningún preparado que contenga Prasterona, ya que estos productos podrían interferir con la acción farmacológica de exemestano.

Vía de administración: Vaginal

Dosificación y Grupo etario:

Administración y Posología:

La pauta de administración de Prasterona 0.125%, crema vaginal, consiste en la aplicación vaginal una vez al día, preferiblemente en la noche antes de acostarse. La crema puede aplicarse en la vagina con el dedo o con el aplicador suministrado dentro del envase. La crema debe aplicarse en la vagina lo más profundo que se pueda de forma cómoda sin hacer fuerza, preferiblemente mediante el uso del aplicador.

En todos los casos debe repetirse, al menos una vez cada 6 meses, una valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios y el tratamiento debe mantenerse solo mientras los beneficios superen a los riesgos.

En caso de olvido de aplicación de la crema, debe aplicarse tan pronto como la paciente lo recuerde. Ahora bien, si faltan menos de 8 horas para la dosis siguiente, la paciente no debe administrarse la crema olvidada. No deben utilizarse dos aplicaciones de crema para compensar una dosis olvidada.

El inicio del tratamiento debe darse únicamente en caso de que los síntomas afecten negativamente la calidad de vida de la paciente.

Prasterona, tratamiento vaginal, debe conservarse dentro de su empaque perfectamente sellado, en un lugar seco y a temperatura ambiente inferior a 30° C, hasta el momento de su uso.

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

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Grupo etario: Mujeres en estado de menopausia y perimenopausia.

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. 2019004980 emitido mediante Acta No. 08 de 2019 SEM numeral 3.1.3.2, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Información para prescribir allegada mediante radicado 20181258932

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora no encuentra satisfactoria la respuesta dada al Acta No. 08 de 2019 SEM numeral 3.1.3.2., puesto que los estudios allegados tienen poca casuística, otros sin comparadores y otros con objetivos diferentes y se presentan serias dudas de la real eficacia del andrógeno en la mucosa vaginal para revertir la vulvovaginitis atrófica en mujeres posmenopáusicas.

3.1.5.5. MEBEMINT® TABLETAS

Expediente : 20156747
Radicado : 20181268361
Fecha : 27/12/2018
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición:

Cada Tableta recubierta contiene 200 mg de Mebeverina clorhidrato

Forma farmacéutica: Tableta gastroresistente o de liberación retardada

Indicaciones:

Indicado en el tratamiento sintomático de dolor y espasmos abdominales, alteraciones intestinales y molestias intestinales en relación con el síndrome del intestino irritable. Tratamiento de espasmo gastrointestinal secundario a enfermedad orgánica.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus componentes. Íleo paralítico. No existen estudios adecuados ni bien controlados durante el embarazo y la lactancia, por lo cual se contraindica su administración en estas situaciones. Mucoviscidosis. Porfiria.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Niños menores de 10 años

Precauciones y advertencias:

Ocasionalmente el producto puede producir mareos y/o vértigo y este efecto debe ser considerado respecto a la habilidad de conducir y operar maquinaria. Insuficiencia renal y hepática graves. Pacientes con problemas cardíacos

Precaución en pacientes con glaucoma e hipertrofia prostática.

Reacciones adversas:

Se han reportado los siguientes eventos adversos: hipersensibilidad, cefalea, mareo, depresión, diarrea y constipación han sido reportados de forma aislada. Otros eventos adversos son: reacciones alérgicas (urticaria, exantema, edema facial, angioedema), reacciones de hipersensibilidad (inclusive anafilácticas).

Interacciones:

No se han reportado interacciones clínicamente significativas.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada de MEBEMINT® en adultos es de 1 tableta 2 veces al día, vía oral, antes de las comidas.

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
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181268361

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe justificar la formulación como tableta gastroresistente dado que los estudios clínicos originales fueron realizados con formulaciones para liberación inmediata se requiere conocer las ventajas en cuanto a seguridad en el paciente y eficacia del producto.

3.1.5.6. TRAMADOL CLORHIDRATO 25MG CÁPSULAS DE LIBERACIÓN INMEDIATA + DICLOFENACO SÓDICO 25MG CÁPSULAS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Expediente : 20159151
Radicado : 20191035974
Fecha : 28/02/2019
Interesado : BCN Medical S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 25 mg de Tramadol Clorhidrato y 25 mg de Diclofenaco Sódico

Forma farmacéutica: Cápsulas de liberación inmediata + cápsulas con recubrimiento entérico

Indicaciones: Alivio del dolor inflamatorio de intensidad moderada a severa, de carácter agudo

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a clorhidrato de tramadol, otros analgésicos opioides o a cualquiera de los excipientes del medicamento.

Intoxicación aguda por alcohol, medicamentos hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides u otros psicótropicos.

Tramadol no debe ser administrado a pacientes que están tomando inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) o que los han recibido en el transcurso de los últimos 14 días.

Insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal grave (Depuración de creatinina <30 ml/min).

Menores de 18 años.

Lactancia.

Epilepsia no controlada con tratamiento.

En pacientes con depresión respiratoria significativa en ambientes no monitorizados o en ausencia de equipos de reanimación

En pacientes con asma bronquial aguda o severa o hipercapnia en ambientes no monitorizados o en ausencia de equipos de reanimación

Precauciones y advertencias:

Precauciones:

Para prevenir una sobredosis, no se debe coadministrar otros medicamentos que contengan diclofenaco o tramadol. En adultos y gente joven mayor de 16 años, la dosis total de diclofenaco no debe exceder 200 mg/día, lo que resulta para la combinación de dosis fija en una dosis diaria máxima de tramadol de 200 mg/ día.

Tramadol + Diclofenaco sólo podrá usarse con precauciones especiales en pacientes dependientes de opioides, pacientes con traumatismo craneoencefálico, shock, un nivel

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reducido de consciencia de origen desconocido, trastornos del centro o función respiratoria, aumento de la presión intracraneal.

En pacientes sensibles a los opioides, Tramadol + Diclofenaco sólo deberá usarse con precaución.

Los efectos secundarios pueden disminuir administrando la dosis efectiva más baja durante el periodo más corto necesario para el manejo de los síntomas.

En pacientes de edad avanzada, la incidencia de eventos adversos durante el tratamiento con aines (como diclofenaco sódico presente en Tramadol + Diclofenaco es mayor, en particular hemorragia y perforación gastrointestinal, en algunos casos con resultados fatales.

En pacientes con un historial de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerativa, enfermedad de crohn), los aines sólo deberán ser utilizados con precaución, ya que la condición del paciente puede deteriorarse. Los pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica y/o cerebrovascular sólo deberán ser tratados con diclofenaco después de una cuidadosa consideración.

Se deberán hacer consideraciones similares antes de iniciar un tratamiento de largo plazo en pacientes con factores de riesgo para eventos cardiovasculares (e.j. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo).

La vigilancia médica detallada es imperativa en pacientes que sufran de insuficiencia severa de la función hepática.

Si las pruebas de función hepática anormales persisten o empeoran, si se desarrollan signos o síntomas clínicos consistentes con el desarrollo de la enfermedad hepática o si ocurren otras manifestaciones (eosinofilia, sarpullido), Tramadol + Diclofenaco deberá ser discontinuado, puede ocurrir hepatitis sin síntomas prodrómicos. Tramadol + Diclofenaco sólo deberá usarse después de una cuidadosa consideración de la relación riesgo/ beneficio en pacientes con: trastornos congénitos del metabolismo de las porfirinas (e.g. porfiria aguda intermitente); Lupus eritematoso sistémico (les) y enfermedad mixta del tejido conectivo. Particularmente la supervisión médica cuidadosa es necesaria en: · disfunción renal, trastornos de la función hepática inmediatamente después de una cirugía mayor. · Pacientes que sufren de fiebre del heno, pólipos nasales o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, debido a que tienen un alto riesgo de reacciones alérgicas. Estas pueden ser en la forma de ataques de asma ("asma analgésica"), edema angioneurótico o urticaria.

También es necesario el cuidado especial en pacientes que son alérgicos a otras sustancias, porque también hay un riesgo elevado de reacciones alérgicas con la administración de Tramadol + Diclofenaco

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Con la administración a largo plazo de Tramadol + Diclofenaco la función renal y el conteo sanguíneo deberán revisarse a intervalos regulares.

Advertencias:

Se han reportado convulsiones en pacientes a quienes se administra tramadol en los niveles recomendados de dosis, el riesgo puede incrementarse cuando las dosis de clorhidrato de tramadol exceden el límite superior de la dosis diaria recomendada. Además, tramadol puede incrementar el riesgo de presentar convulsiones en pacientes que toman otros medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo. Los pacientes epilépticos o aquellos que son susceptibles a las convulsiones deben ser tratados con Tramadol + Diclofenaco sólo si hay razones de peso. Tramadol tiene potencial de dependencia. En la tolerancia del uso a largo plazo, puede desarrollarse dependencia psíquica y física.

En pacientes con una tendencia al abuso o dependencia de fármacos, el tratamiento con Tramadol + Diclofenaco sólo deberá realizarse durante periodos cortos de tiempo bajo estricta supervisión médica.

Tramadol + Diclofenaco no se recomienda como un sustituto en pacientes dependientes de opioides. Aunque es un agonista opioide, tramadol no puede suprimir los síntomas de privación de la morfina.

Debe evitarse el uso de Tramadol + Diclofenaco con aines concomitantes incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2

Se han reportado hemorragia, úlceras o perforación gastrointestinal, en algunos casos con desenlaces fatales, con el uso de todos los aines incluyendo diclofenaco. Ocurrieron en cualquier momento durante la terapia con o sin signos de advertencia o un historial de eventos gastrointestinales graves.

El riesgo de hemorragia, úlceras o perforación gastrointestinal es mayor con dosis más elevadas de Tramadol + Diclofenaco en pacientes con un historial de úlceras, en particular con complicaciones de hemorragia o perforación, y en pacientes de edad avanzada, estos pacientes deberán comenzar con la dosis más baja disponible. En estos pacientes y en aquellos que requieran tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico (asa) en dosis bajas u otros medicamentos que puedan incrementar el riesgo gastrointestinal, deberá considerarse la terapia de combinación con agentes protectores (e.j. misoprostol o inhibidores de la bomba de protones).

Los pacientes con un historial de toxicidad gastrointestinal, en particular en edades avanzadas, deberán reportar cualquier síntoma abdominal inusual (en particular, hemorragia gastrointestinal), especialmente al inicio del tratamiento.

Se deberán tomar precauciones en pacientes que estén tomando de manera concomitante medicamentos que puedan incrementar el riesgo de úlceras o hemorragia, e.j.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



corticosteroides orales, anticoagulantes como warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores de la agregación trombocitaria como asa. · Si la hemorragia o úlceras gastrointestinales ocurren durante el tratamiento con Tramadol + Diclofenaco, deberá terminarse el tratamiento.

Se requiere el monitoreo y asesoramiento apropiados para pacientes con un historial de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca congestiva leve a moderada ya que se ha reportado retención de fluidos y edema en asociación con la terapia con aines incluyendo diclofenaco. Estudios clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de diclofenaco, en particular en dosis elevadas (150 mg diarios) y en tratamiento de largo plazo puede estar asociado con un riesgo ligeramente elevado de eventos trombóticos arteriales (e.j. infarto al miocardio o accidente cerebrovascular).

Durante el tratamiento con aines ha habido en raras ocasiones reportes de reacciones cutáneas graves, en algunos casos con un resultado fatal, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de stevens-johnson y necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de lyell). El riesgo de dichas reacciones parece ser mayor al inicio del tratamiento, debido a que en la mayoría de los casos estas reacciones ocurrieron en el primer mes de tratamiento. a los primeros signos de sarpullido, lesiones en las mucosas u otros signos de una reacción de hipersensibilidad Tramadol + Diclofenaco deberá discontinuarse.

Como con otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos, pueden ocurrir reacciones alérgicas, incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides sin exposición previa al fármaco, a los primeros signos de una reacción de hipersensibilidad después de la administración de Tramadol + Diclofenaco, debe suspenderse el tratamiento.

Sólo expertos deben iniciar los pasos médicos adecuados.

Diclofenaco puede inhibir transitoriamente la agregación trombocitaria. por lo tanto, los pacientes con trastornos de coagulación deberán ser monitoreados cuidadosamente. Como otros aines, diclofenaco puede ocultar los síntomas de una infección debido a sus propiedades farmacodinámicas. Si durante la administración de Tramadol + Diclofenaco recurren o empeoran los signos de una infección, se debe pedir al paciente que consulte inmediatamente a un médico quien deberá verificar si está indicado el tratamiento antiinfeccioso / antibiótico.

La administración a largo plazo de analgésicos puede provocar dolor de cabeza que no debe ser tratado incrementando la dosis del medicamento. En general, la toma habitual de analgésicos, en particular combinados con diferentes sustancias analgésicas, puede llevar a un daño renal permanente con el riesgo de insuficiencia renal (nefropatía analgésica). · el uso concomitante de Tramadol + Diclofenaco y alcohol puede intensificar los efectos secundarios relacionados con la sustancia, particularmente los que afecten al tracto gastrointestinal o al sistema nervioso central.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

No se recomienda en insuficiencia respiratoria grave, se debe administrar con la mayor precaución en pacientes con riesgo de depresión respiratoria o si se está administrando concomitantemente con algún medicamento depresor del Sistema Nervioso Central (SNC); si se supera de forma significativa la dosis recomendada, no se puede descartar la posibilidad de que ocurra depresión respiratoria en estas situaciones.

La utilización concomitante de los agonistas-antagonistas opioides (nalbufina, buprenorfina, pentazocina) no está recomendada.

Se han presentado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosis recomendados. Este riesgo puede aumentar si se supera el límite superior de la dosis máxima diaria recomendada de hidrocloruro de tramadol (400 mg). El riesgo de convulsiones también puede aumentar en pacientes con epilepsia, si está recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo, pacientes con antecedentes de convulsiones o en pacientes con un riesgo reconocido de convulsiones (como traumatismo craneoencefálico, trastornos metabólicos, abstinencia de alcohol y drogas, infecciones del SNC). En sobredosis de tramadol, administración de naloxona puede aumentar el riesgo de convulsiones. Los pacientes epilépticos o susceptibles de presentar crisis epilépticas, sólo deberán ser tratados con tramadol si las circunstancias lo requieren.

Pueden producirse síntomas de síndrome de abstinencia, similares a aquellos producidos tras la retirada de los opioides, incluso a dosis terapéuticas y por tratamientos cortos. Los síntomas del síndrome de abstinencia pueden ser evitados por una disminución gradual de la dosificación en el momento de la discontinuación especialmente después de tratamientos largos. Raramente se han notificado casos de dependencia y abuso. Un tratamiento a largo plazo puede inducir tolerancia, así como dependencia psíquica y física. En los pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de medicamentos, sólo debería ser administrado durante períodos cortos y bajo estricto control médico.

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

El tramadol es metabolizado por la enzima hepática CYP2D6. Si un paciente presenta una deficiencia o carencia total de esta enzima, es posible que no se obtenga un efecto analgésico adecuado. Sin embargo, si el paciente es un metabolizador ultrarrápido, existe el riesgo de desarrollar efectos adversos de toxicidad por opioides. Los síntomas generales de la toxicidad por opioides son confusión, somnolencia, respiración superficial, pupilas

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



contraídas, náuseas, vómitos, estreñimiento y falta de apetito. En los casos graves, esto puede incluir síntomas de depresión circulatoria y respiratoria, que puede ser potencialmente mortal y muy rara vez mortal.

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

El uso de opioides puede causar insuficiencia suprarrenal.

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: Los analgésicos opioides pueden disminuir la capacidad mental y/o física necesaria para realizar tareas potencialmente peligrosas (p. ej. conducir un coche o utilizar máquinas), especialmente al inicio del tratamiento, tras un aumento de la dosis, tras un cambio de formulación y/o al administrarlo conjuntamente con otros medicamentos. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, mareo o alteraciones visuales mientras toman el medicamento, o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

Esto es aún más probable con la administración conjunta de alcohol y otros psicótopos.

En embarazo se deben extremar las precauciones, especialmente en la parte final del embarazo por los riesgos de depresión respiratoria del recién nacido.

Reacciones adversas:

Los efectos no deseados más comúnmente reportados para la combinación clorhidrato de tramadol/diclofenaco fueron náusea, mareos y somnolencia, observados en más de 10 % de los pacientes.

Las frecuencias se definen como se indica a continuación:

Muy común:	>1/10
Común:	>1/100, <1/10
No común:	>1/1000, <1/100
Raro:	>1/10 000, <1/1000
Muy raro:	<1/10 000
Desconocido:	no se puede estimar a partir de los datos disponibles

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos no deseados se presentan en orden decreciente de gravedad.

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:

Muy raros: dishematopoyesis (anemia aplásica, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, agranulocitosis), anemia hemolítica. Los primeros signos pueden ser fiebre, dolor de garganta, heridas superficiales en la boca, síntomas gripales, agotamiento severo, hemorragias nasales y hemorragia de la piel.

Trastornos cardíacos

No comunes: palpitaciones, taquicardia. Estas reacciones adversas pueden ocurrir especialmente en pacientes que se encuentran físicamente estresados.

Raros: bradicardia

Muy raros: disfunción cardíaca congestiva, infarto del miocardio. Los estudios clínicos y los datos epidemiológicos sugieren que el uso de diclofenaco, en particular en dosis elevadas (150 mg diarios) y el tratamiento de largo plazo pueden estar asociados con un riesgo ligeramente elevado de eventos trombóticos arteriales (e.j. infarto al miocardio o accidente cerebrovascular).

Trastornos de la visión:

Raros: visión borrosa, miosis, midriasis

Muy raros: trastornos visuales (visión doble)

Trastornos del oído y del laberinto:

Muy raros: tinnitus, trastornos auditivos transitorios

Trastornos gastrointestinales:

Muy comunes: molestias gastrointestinales como náusea, vómito, diarrea y hemorragia gastrointestinal, que en casos excepcionales puede causar anemia

Comunes: estreñimiento, boca seca, dolor abdominal, dispepsia, flatulencias, calambres abdominales, úlceras gastrointestinales (posiblemente con hemorragia y perforación)

No comunes: arcadas, malestar gastrointestinal (una sensación de presión en el estómago, distensión abdominal), hematemesis, melena o diarrea con sangrado.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Muy raros: estomatitis, glositis, lesiones esofágicas, molestias en el abdomen inferior (e.j. colitis hemorrágica o colitis ulcerativa exacerbada/ enfermedad de Crohn), pancreatitis, estenosis intestinal diafragmática

Se le pide al paciente que suspenda el medicamento en caso de que se presente dolor abdominal superior grave, melena o hematemesis y consultar a un médico inmediatamente. Se indicó a los pacientes que suspendieran el medicamento en caso de que se presentara dolor abdominal superior severo, melena o hematemesis y que acudieran con el médico inmediatamente.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Comunes: fatiga

No comunes: edema particularmente en pacientes con hipertensión arterial o insuficiencia renal

Trastornos hepato-biliares

Comunes: transaminasas elevadas

No comunes: daño hepático en particular con tratamiento a largo plazo, hepatitis aguda con o sin ictericia

Muy raros: hepatitis fulminante

Infecciones e infestaciones:

Muy raros: Ha habido reportes de un deterioro en la inflamación relacionada con la infección (e.j. desarrollo de fascitis necrotizante) en relación temporal con la administración sistémica de AINEs (como diclofenaco sódico). Esto posiblemente está relacionado con el mecanismo de acción de los AINEs. Reportes de meningitis aséptica (especialmente en pacientes con trastornos autoinmunes existentes, como lupus sistémico eritematoso, enfermedad mixta del tejido conectivo) con síntomas como rigidez del cuello, dolor de cabeza, náusea, vómito, fiebre o desorientación.

Investigaciones

Muy raros: bajos niveles de hemoglobina.

Trastornos del sistema inmunológico:

Raros: reacciones hipersensibilidad. Puede presentarse en la forma de edema facial, inflamación de la lengua y laringe interna con constricción del tracto respiratorio (edema

Acta No. 23 de 2019 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



angineurótico), disnea, broncoespasmo, jadeo, taquicardia, hipotensión que culmina en shock inminente, anafilaxia. En el caso de uno de estos síntomas, que puede presentarse incluso cuando la preparación se usa por primera vez, tramadol clorhidrato/diclofenaco sódico se deberá discontinuar y será necesario tratamiento médico inmediato.

Metabolismo y trastornos nutricionales:

Comunes: pérdida del apetito

Raros: cambios en el apetito

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Raros: debilidad motora

Trastornos del sistema nervioso:

Muy comunes: mareos

Comunes: cefalea, somnolencia, agitación, irritabilidad

Raros: trastornos del habla, parestesia, temblores, convulsiones, contracciones musculares involuntarias, coordinación anormal, síncope. Las convulsiones ocurrieron principalmente después de la administración de dosis elevadas de tramadol o después del tratamiento concomitante con medicamentos que pueden disminuir el umbral convulsivo.

Muy raros: desorientación, espasmos musculares, temblores

Desconocidos: trastornos del habla

Trastornos psiquiátricos:

Raros: alucinaciones, confusión, trastornos del sueño, delirio, ansiedad y pesadillas. Las reacciones psíquicas adversas pueden ocurrir después de la administración de tramadol las cuales varían individualmente en intensidad y naturaleza (dependiendo de la personalidad y duración del tratamiento). Estas incluyen cambios en el estado de ánimo (usualmente ánimo eufórico, ocasionalmente disforia), cambios en las actividades (usualmente supresión, ocasionalmente incremento) y cambios en la capacidad cognitiva y sensorial (e.j. comportamiento respecto a la toma de decisiones, trastornos de la percepción). Puede presentarse dependencia a los fármacos. Pueden ocurrir síntomas de síndrome de abstinencia, similares a los que se presentan en la abstinencia de opiáceos, como por ejemplo: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hiperquinesia, temblores y síntomas gastrointestinales. Otros síntomas que han sido muy raramente observados con la discontinuación de tramadol incluyen: ataques de pánico, ansiedad severa, alucinaciones, parestesias, tinnitus y síntomas inusuales del SNC (i.e. confusión, delirios, despersonalización, desrealización, paranoia).

Muy raros: depresión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Raros: depresión respiratoria, disnea

Si las dosis recomendadas son excedidas considerablemente y se administran de forma concomitante otras sustancias depresoras del sistema nervioso central, puede ocurrir depresión respiratoria.

Se ha reportado empeoramiento del asma para tramadol.

Muy raros: neumonitis

Trastornos del sistema renal y urinario

No comunes: retención de fluidos

Raros: trastornos de la micción (disuria y retención urinaria)

Muy raros: daño del tejido renal (nefritis tubulointersticial, necrosis papilar renal) que puede estar acompañado por insuficiencia renal aguda, proteinuria y/o hematuria; síndrome nefrótico

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Comunes: sudoración, prurito, sarpullido

No comunes: alopecia, urticaria

Muy raros: eczema, eritema, fotosensibilidad, púrpura (también llamada purpura alérgica) y reacciones cutáneas bullosas como síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell).

Trastornos vasculares:

No comunes: regulación cardiovascular (hipotensión postural o colapso cardiovascular).

Muy raros: Hipertensión

Interacciones:

TRAMADOL + DICLOFENACO no deberá combinarse con inhibidores de la MAO.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- En pacientes tratados con inhibidores de la MAO en los 14 días previos al uso del opioide petidina, han sido observadas interacciones en el sistema nervioso central que ponen en riesgo la vida, en la función respiratoria y cardiovascular.
- No se pueden descartar las mismas interacciones con los inhibidores de la MAO durante el tratamiento con TRAMADOL + DICLOFENACO
- La administración concomitante de TRAMADOL + DICLOFENACO con otros medicamentos depresores del SNC incluyendo al alcohol puede potenciar los efectos en el SNC.
- Tramadol puede inducir convulsiones e incrementar el potencial para que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo causen convulsiones.
- El uso terapéutico concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSNs, los inhibidores de la MAO, antidepresivos tricíclicos y mirtazapina pueden ocasionar toxicidad por serotonina
- El síndrome serotoninérgico es probable cuando se observa cualquiera de los signos siguientes:
 - Clonus espontáneos
 - Clonus inducible u ocular con agitación o diaforesis
 - Temblor e hiperreflexia - Hipertonía y temperatura corporal $>38^{\circ}\text{C}$ y clonus ocular o clonus inducible.

El retiro de los medicamentos serotoninérgicos generalmente provoca una rápida mejoría. El tratamiento depende del tipo y gravedad de los síntomas.

- Los resultados de los estudios farmacocinéticos han demostrado hasta ahora que con la administración previa o concomitante de cimetidina (inhibidor enzimático) no es probable que ocurran interacciones clínicamente relevantes con tramadol.

La administración previa o simultánea de carbamazepina (inductor enzimático) pueden reducir el efecto analgésico y acortar la duración de la acción.

- Otras sustancias activas que se sabe que inhiben el CYP3A4, como ketoconazol y eritromicina, podrían inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación), probablemente también el metabolismo del metabolito O-desmetilado activo. La importancia clínica de dicha interacción no ha sido estudiada.

- En un número limitado de estudios, la aplicación preo postoperatoria del antiemético 5-HT3 antagonista ondansetrón aumentó la necesidad de tramadol en pacientes con dolor postoperatorio.

- Se debe tener cuidado durante el tratamiento concomitante con TRAMADOL + DICLOFENACO y derivados de coumarina (e.j. warfarina) debido a reportes de aumento

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de INR con sangrado importante y equimosis en algunos pacientes tratados con tramadol.

También los AINE, incluyendo diclofenaco, pueden intensificar los efectos de los anticoagulantes, como la warfarina.

- La administración concomitante de diferentes AINE puede incrementar el riesgo de úlceras y hemorragia gastrointestinal debido al efecto sinérgico, Por lo tanto, no se recomienda la administración concomitante de TRAMADOL + DICLOFENACO y otros AINE.

- La administración concomitante de TRAMADOL + DICLOFENACO y digoxina o litio puede incrementar la concentración de estos medicamentos en la sangre.

- Se deberá verificar los niveles séricos de litio. Se recomiendan las revisiones de digoxina sérica.

- Fármacos antiinflamatorios no esteroideos como el diclofenaco pueden atenuar el efecto de diuréticos y medicamentos antihipertensivos.

- En pacientes con disfunción renal (e.j. pacientes deshidratados o pacientes en edad avanzada con disfunción renal) la administración concomitante de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un antagonista de la angiotensina-II con un medicamento que inhibe la ciclooxigenasa puede deteriorar posteriormente la función renal con la posibilidad de provocar una insuficiencia renal aguda, que generalmente es reversible; por lo tanto, una combinación como ésta sólo debe utilizarse con precaución, particularmente en pacientes en edad avanzada.

- Se debe solicitar a los pacientes tomar cantidades adecuadas de fluidos y se debe considerar hacer verificaciones regulares de los valores renales después del inicio de la terapia de combinación.

La administración concomitante de TRAMADOL + DICLOFENACO y de diuréticos ahorradores de potasio puede inducir hipercalemia, por lo tanto, con tratamiento concomitante se deben monitorear los niveles de potasio.

- Glucocorticoides: Incremento en el riesgo de úlceras o hemorragia gastrointestinal.

- Inhibidores de agregación trombocitaria como el ácido acetilsalicílico y (ISRS): Incremento en el riesgo de hemorragia gastrointestinal.

- La administración de TRAMADOL + DICLOFENACO dentro del lapso de 24 horas antes o después de metotrexato puede incrementarse.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología:

La dosis debe ajustarse a la intensidad del dolor y a la sensibilidad individual del paciente. Generalmente, debe seleccionarse la dosis efectiva más baja para la analgesia. En adultos y jóvenes mayores de 16 años de edad, la dosis total de diclofenaco no debe exceder los 200 mg/día, resultando para la combinación de dosis fija en una dosis diaria máxima de tramadol

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de 200 mg/día. A menos que se prescriba de otra manera Tramadol+Diclofenaco debe ser administrado de la siguiente manera:

Adultos y adolescentes mayores de 16 años:

Tramadol+Diclofenaco 25 mg/25 mg, cápsulas: Un comprimido (25 mg clorhidrato de tramadol, 25 mg diclofenaco sódico) cada ocho horas (corresponde a 75 mg clorhidrato de tramadol, 75 mg diclofenaco sódico diariamente). Esta dosis puede aumentarse a una capsula (25 mg clorhidrato de tramadol, 25 mg diclofenaco sódico) cada seis horas (100 mg clorhidrato de tramadol, 100 mg diclofenaco sódico diariamente). El intervalo entre dos dosis únicas debe ser por lo menos de 6 horas. La combinación de dosis fija de clorhidrato de tramadol y diclofenaco sódico no deberá ser administrada bajo ninguna circunstancia por más tiempo del absolutamente necesario. Si es necesario el tratamiento a largo plazo del dolor con tramadol/diclofenaco en vista de la naturaleza y severidad de la enfermedad, entonces se deberá llevar a cabo un monitoreo cuidadoso y regular (si es necesario, con interrupciones en el tratamiento) para establecer si es necesario ampliar, y en qué grado, un tratamiento adicional.

Niños:

No se ha establecido el uso de la combinación de dosis fija de clorhidrato de tramadol y diclofenaco sódico en niños menores de 16 años. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento en esta población.

Pacientes geriátricos:

Generalmente no es necesario un ajuste de dosis en pacientes de hasta 75 años de edad sin disfunción renal y/o hepática manifiesta clínicamente. La eliminación del tramadol se puede prolongar en pacientes mayores de 75 años de edad. Por lo tanto, si resulta necesario, el intervalo de dosificación se ampliará de acuerdo con las necesidades del paciente. Tramadol+Diclofenaco deberá utilizarse con precaución en aquellos pacientes que generalmente son propensos a padecer reacciones adversas a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos. En particular, se recomienda utilizar la dosis efectiva más baja en pacientes de edad avanzada, o aquellos con bajo peso corporal; el paciente deberá ser monitoreado para supervisar si se presenta sangrado GI durante la terapia. Insuficiencia renal/diálisis e insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática la eliminación del tramadol puede ser más lenta. En estos pacientes, la prolongación de los intervalos de dosificación debe ser considerada con precaución de acuerdo con los requerimientos del paciente. Para pacientes con disfunción renal y/o hepática severa, no se recomienda el uso de la combinación de dosis fija de clorhidrato de tramadol y diclofenaco sódico.

Método de Administración:

Las cápsulas no deberán partirse o masticarse. Deberán deglutirse enteras, con una cantidad suficiente de líquido y sin estar en ayunas. En caso de padecer de estómago sensible, se recomienda tomar la tableta junto con algún alimento.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica (solicitan Cápsulas de liberación inmediata + cápsulas con recubrimiento entérico)

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

3.1.5.7. CEFEPIMA INYECCIÓN

Expediente : 20139140
Radicado : 2017190765 / 20181147424 / 20191009481
Fecha : 21/01/2019
Interesado : Laboratorios Baxter S.A.

Composición: Cada mL de solución contiene 20 mg de Cefepima clorhidrato equivalente a Cefepima

Forma farmacéutica: Solución inyectable (congelada)

Indicaciones:

Cefepima Inyección es un antibacteriano cefalosporínico indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones causadas por cepas susceptibles de los microorganismos designados:

Neumonía

Cefepima Inyección está indicada para la neumonía (moderada a severa) causada por *Streptococcus pneumoniae*, incluyendo casos asociados con bacteriemia concurrente, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* o especies de *Enterobacter*.

Terapia empírica para pacientes con neutropenia febril

Cefepima Inyección como monoterapia está indicada para el tratamiento de pacientes con neutropenia febril. En pacientes con alto riesgo de infección (incluyendo pacientes con un historial de trasplante reciente de médula ósea, con hipotensión en la consulta, con neoplasia hematológica subyacente, o con neutropenia prolongada o severa), puede no ser adecuada la monoterapia antimicrobiana. No se dispone de datos suficientes que avalen la eficacia de la monoterapia con cefepima en dichos pacientes.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infecciones de las vías urinarias, complicadas y no complicadas (incluyendo pielonefritis)
Cefepima Inyección está indicada para infecciones de las vías urinarias, complicadas y no complicadas (incluyendo pielonefritis), causadas por *Escherichia coli* o *Klebsiella pneumoniae* cuando la infección es severa; o causadas por *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* o *Proteus mirabilis*, cuando la infección es leve a moderada, incluyendo casos asociados con bacteriemia concurrente con estos microorganismos.

Infecciones de la piel y de la estructura cutánea no complicadas
Cefepima Inyección está indicada para infecciones de la piel y de la estructura cutánea no complicadas causadas por *Staphylococcus aureus* (sólo cepas susceptibles a la meticilina) o *Streptococcus pyogenes*.

Infecciones intraabdominales complicadas
Cefepima Inyección está indicada para infecciones intraabdominales complicadas (usada en combinación con metronidazol) causadas por *Escherichia coli*, estreptococos del grupo *viridans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, especies de *Enterobacter* o *Bacteroides fragilis*.

Contraindicaciones:

Cefepima Inyección está contraindicada en pacientes que han demostrado reacción de hipersensibilidad inmediata a la cefepima o a antibióticos de la clase cefalosporínicos, penicilinas y otros antibióticos betalactámicos.

Las soluciones que contienen dextrosa pueden estar contraindicadas en pacientes con alergia conocida al maíz o a productos del maíz.

Precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad

Antes de iniciar el tratamiento con Cefepima Inyección, se debe investigar cuidadosamente si el paciente ha presentado previamente reacciones inmediatas de hipersensibilidad a la cefepima, cefalosporinas, penicilinas u otros betalactámicos. En el caso de que se administre este producto a pacientes sensibles a la penicilina, mantener supervisión clínica ya que se ha documentado hipersensibilidad cruzada con medicamentos antibacterianos betalactámicos y puede producirse en hasta el 10% de los pacientes con historial de alergia a la penicilina. En el caso de que se produzca una reacción alérgica con Cefepima Inyección, suspender el tratamiento y adoptar las medidas de apoyo apropiadas.

Neurotoxicidad

Se han documentado las siguientes reacciones adversas serias, incluyendo casos que amenazaron la vida o fatales: encefalopatía (alteración de la conciencia, incluyendo

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



confusión, alucinaciones, estupor y coma), afasia, mioclono, convulsiones y estado epiléptico no convulsivo

La mayoría de los casos se produjo en pacientes con insuficiencia renal a quienes no se les realizó un ajuste adecuado de la dosis. Sin embargo, se han producido algunos casos de neurotoxicidad en pacientes a quienes se les ajustó adecuadamente la dosis de acuerdo a su grado de insuficiencia renal.

En la mayoría de los casos, los síntomas de neurotoxicidad fueron reversibles y se resolvieron tras suspender la administración de cefepima y/o después de la hemodiálisis. En caso de que se produzca neurotoxicidad asociada con cefepima, suspender la administración de cefepima y adoptar las medidas de apoyo apropiadas.

Diarrea asociada a *Clostridium difficile*

Se ha documentado diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo la cefazolina, y puede variar en severidad desde diarrea leve a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, lo que puede causar la proliferación del *C. difficile*.

El *C. difficile* produce toxinas A y B, las cuales contribuyen al desarrollo de DACD. Las cepas de *C. difficile* productoras de hipertoxicidad ocasionan una mayor morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. Se deberá considerar DACD en todos los pacientes que presenten diarrea después del uso de antibióticos. Se requiere de una minuciosa historia clínica médica, ya que se ha informado que la DACD puede ocurrir incluso después que han pasado más de 2 meses desde la administración de los agentes antibacterianos.

Si se sospecha o se confirma la DACD, podría ser necesario suspender el uso del medicamento antibacteriano en curso no dirigido contra el *C. difficile*. Deberá adoptarse el correspondiente manejo de fluidos y electrolitos, suplemento de proteínas, tratamiento del *C. difficile* con medicamento antibacteriano y evaluación quirúrgica cuando estén clínicamente indicados.

Desarrollo de bacterias resistentes al medicamento

Es improbable que la prescripción de cefepima en ausencia de una presunta o probada infección bacteriana o para una indicación profiláctica redunde en algún beneficio al paciente, aumentando el riesgo de desarrollo de bacterias resistentes al medicamento.

Como ocurre con otros antimicrobianos, el uso prolongado de cefepima puede dar lugar a un crecimiento excesivo de microorganismos no susceptibles. Es fundamental la constante evaluación del estado del paciente. En caso de que se produzca una superinfección durante el tratamiento, deberán adoptarse las medidas adecuadas.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones farmacológicas y con pruebas de laboratorio

Glucosa en la orina

La administración de cefepima puede producir una reacción positiva falsa de glucosuria cuando se emplean algunos métodos (p.ej., tabletas CLINITEST) [véase Interacciones farmacológicas].

Prueba de Coombs

Se han documentado pruebas de Coombs directas positivas durante el tratamiento con cefepima. En pacientes que desarrollen anemia hemolítica, suspender la administración del tratamiento e iniciar la terapia adecuada. Se pueden observar pruebas de Coombs positivas en neonatos cuyas madres recibieron medicamentos antibacterianos cefalosporínicos antes del parto.

Tiempo de protrombina

Muchas cefalosporinas, incluyendo cefepima, han sido asociadas con una caída de la actividad de la protrombina. Entre aquellos en riesgo están las personas con insuficiencia hepática o renal o con un deficiente estado nutricional, así como pacientes a quienes se les administre un curso prolongado de terapia antimicrobiana. Deberá monitorearse el tiempo de protrombina en los pacientes en riesgo y administrar vitamina K exógena según se indique.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas son tratadas en otras secciones del formato de presentación:

- Reacciones de hipersensibilidad
- Neurotoxicidad
- Diarrea asociada con *Clostridium difficile*

Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, 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.

En los ensayos clínicos que emplearon dosis múltiples de cefepima, 4137 pacientes fueron tratados con las dosis recomendadas de cefepima (500 mg a 2 g por vía intravenosa cada 12 horas). Si bien no se produjeron muertes ni incapacidades permanentes relacionadas con la toxicidad del medicamento, sesenta y cuatro (1,5%) pacientes suspendieron la medicación debido a reacciones adversas. Treinta y tres (51%) de estos 64 pacientes que suspendieron el tratamiento lo hicieron por erupción cutánea.

Acta No. 23 de 2019 SEM

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



El porcentaje de pacientes tratados con cefepima que suspendió el medicamento del estudio debido a reacciones adversas relacionadas con el medicamento fue similar con dosis de 500 mg, de 1 g y de 2 g cada 12 horas (0,8%, 1,1%, y 2% respectivamente). No obstante, la incidencia de suspensiones debidas a erupción aumentó con dosis superiores a la recomendada.

Las siguientes reacciones adversas (Ver Tabla siguiente) fueron identificadas en los ensayos clínicos realizados en Norteamérica (n=3125 pacientes tratados con cefepima).

Tabla: Reacciones adversas en ensayos clínicos con regímenes de dosis múltiples de cefepima en Norteamérica

INCIDENCIA IGUAL O SUPERIOR AL 1%	Reacciones adversas locales (3%), incluyendo flebitis (1,3%), dolor y/o inflamación (0,6%)* y erupción cutánea (1,1%)
INCIDENCIA INFERIOR AL 1% PERO SUPERIOR AL 0,1%	Colitis (incluyendo colitis pseudomembranosa), diarrea, eritema, fiebre, dolor de cabeza, náusea, moniliasis oral, prurito, urticaria, vaginitis, vómito y anemia

* Reacciones locales, con independencia de su relación con cefepima en aquellos pacientes a quienes se les administró infusión intravenosa (n=3048).

En la dosis más alta de 2 g cada 8 horas, la incidencia de reacciones adversas fue más elevada entre los 795 pacientes a quienes se les administró esta dosis de cefepima. Consistieron en erupción cutánea (4%), diarrea (3%), náusea (2%), vómito (1%), prurito (1%), fiebre (1%) y dolor de cabeza (1%).

Los siguientes cambios adversos en pruebas de laboratorio (Tabla siguiente) con cefepima fueron observados durante ensayos clínicos realizados en Norteamérica.

Tabla: Cambios adversos en pruebas de laboratorio en ensayos clínicos con regímenes de dosis múltiples de cefepima en Norteamérica

INCIDENCIA IGUAL O SUPERIOR AL 1%	Prueba de Coombs positiva (sin hemólisis) (16,2%), disminución del fósforo (2,8%); aumento de la alanina transaminasa (ALT) (2,8%),
--------------------------------------	---

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	aspartato transaminasa (AST) (2,4%), eosinófilos (1.7%); TPT anormal (1,6%) y tiempo de protrombina (TP) anormal (1,4%)
INCIDENCIA INFERIOR AL 1% PERO SUPERIOR AL 0,1%	Aumento de la fosfatasa alcalina, nitrógeno ureico en sangre (BUN), calcio, creatinina, fósforo, potasio, bilirrubina total; disminución del calcio*, hematocrito, neutrófilos, plaquetas y glóbulos blancos.

* La hipocalcemia fue más común entre los pacientes ancianos. No se documentaron las consecuencias clínicas de los cambios del calcio ni del fósforo.

En los ensayos clínicos de pacientes pediátricos se observó un perfil de seguridad similar.

Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de la Cefepima Inyección. Puesto que estas reacciones son documentadas de forma voluntaria en una población de tamaño variable, no siempre es posible calcular de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Además de las reacciones adversas documentadas durante los ensayos clínicos realizados en Norteamérica con cefepima, se han documentado las siguientes reacciones adversas durante la experiencia posterior a la comercialización a nivel global.

Se ha documentado encefalopatía (alteración de la conciencia incluyendo confusión, alucinaciones, estupor y coma), afasia, mioclono, convulsiones y estado epiléptico no convulsivo.

Se ha documentado anafilaxis, incluyendo shock anafiláctico, leucopenia temporal, neutropenia, agranulocitosis y trombocitopenia.

Reacciones adversas a la clase cefalosporinas

Además de las reacciones adversas citadas anteriormente, que han sido observadas en pacientes tratados con cefepima, se han documentado las siguientes reacciones adversas y alteraciones en pruebas de laboratorio con medicamentos antibacterianos de la clase de las cefalosporinas: Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, necrólisis epidérmica

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tóxica, insuficiencia renal, nefropatía tóxica, anemia aplásica, anemia hemolítica, hemorragia, insuficiencia hepática incluyendo colestasis; y pancitopenia.

Interacciones:

Interacciones farmacológicas y con pruebas de laboratorio

Glucosa en la orina

La administración de cefepima puede producir una reacción positiva falsa de glucosuria cuando se emplean algunos métodos (p.ej., tabletas CLINITEST).

Se recomienda el uso de pruebas basadas en las reacciones de la enzima glucosa oxidasa.

Prueba de Coombs

Se han documentado pruebas de Coombs directas positivas durante el tratamiento con cefepima. En pacientes que desarrollen anemia hemolítica, suspender la administración del tratamiento e iniciar la terapia adecuada. Se pueden observar pruebas de Coombs positivas en neonatos cuyas madres recibieron medicamentos antibacterianos cefalosporínicos antes del parto.

Tiempo de protrombina

Muchas cefalosporinas, incluyendo cefepima, han sido asociadas con una caída de la actividad de la protrombina. Entre aquéllos en riesgo están las personas con insuficiencia hepática o renal o con un deficiente estado nutricional, así como pacientes a quienes se les administre un curso prolongado de terapia antimicrobiana. Deberá monitorearse el tiempo de protrombina en los pacientes en riesgo y administrar vitamina K exógena según se indique.

Aminoglucósidos

Deberá monitorearse cuidadosamente la función renal si se administran altas dosis de aminoglucósidos con la Cefepima Inyección debido al incremento del potencial de nefrotoxicidad y ototoxicidad de los antibióticos aminoglucósidos.

Diuréticos

Se ha documentado nefrotoxicidad después de la administración simultánea de otras cefalosporinas con diuréticos como la furosemida.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología en adultos

Las dosis recomendadas en adultos y las vías de administración se presentan en la tabla siguiente para pacientes con un aclaramiento de creatinina mayor de 60 mL/min. Administrar Cefepima Inyección por vía intravenosa (IV) durante aproximadamente 30 minutos.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla: Esquema de dosificación recomendado para Cefepima Inyección de en pacientes adultos con un aclaramiento de creatinina (ACr) mayor de 60 mL/min

Lugar y tipo de infección	Dosis	Frecuencia	Duración (días)
Adultos			
Neumonía moderada a severa debida a <i>S. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i> *, <i>K. pneumoniae</i> o especies de <i>Enterobacter</i>	1-2 g IV	Cada 8-12 horas	10
Terapia empírica para pacientes con neutropenia febril [véase Indicaciones y uso y Estudios clínicos]	2 g IV	Cada 8 horas	7†
Infecciones leves a moderadas de las vías urinarias, complicadas o no complicadas, incluyendo pielonefritis, debidas a <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> o <i>P. mirabilis</i>	0,5-1 g IV	Cada 12 horas	7-10
Infecciones severas de las vías urinarias, complicadas o no complicadas, incluyendo pielonefritis, debidas a <i>E. coli</i> o <i>K. pneumoniae</i>	2 g IV	Cada 12 horas	10
Infecciones moderadas a severas de la piel y de la estructura cutánea no complicadas debidas a <i>S. aureus</i> o <i>S. pyogenes</i>	2 g IV	Cada 12 horas	10

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infecciones intraabdominales complicadas (usada en combinación con metronidazol) causadas por <i>E. coli</i> , estreptococos del grupo <i>viridans</i> , <i>P. aeruginosa</i> *, <i>K. pneumoniae</i> , especies de <i>Enterobacter</i> o <i>B. fragilis</i> [véase Estudios clínicos]	2 g IV	Cada 8-12 horas	7-10
--	--------	-----------------	------

* Con *Pseudomonas aeruginosa*, usar 2 g IV cada 8 horas

† O hasta la resolución de la neutropenia. En pacientes que estén afebriles pero permanecen neutropénicos durante más de 7 días, deberá reevaluarse frecuentemente la necesidad de continuar con el tratamiento antimicrobiano.

Pacientes pediátricos (2 meses a 16 años)

En pacientes pediátricos la dosis máxima no deberá exceder la dosis recomendada en adultos. La dosis habitual recomendada en pacientes pediátricos de hasta 40 kg de peso para las duraciones mencionadas anteriormente con los adultos es:

- 50 mg por kg por dosis, administrados cada 12 horas para infecciones de las vías urinarias, complicadas y no complicadas (incluyendo pielonefritis), infecciones de la piel y de la estructura cutánea no complicadas y neumonía.
- Para la neumonía moderada a severa debida a *P. aeruginosa*, administrar 50 mg por kg por dosis, cada 8 horas.
- 50 mg por kg por dosis, cada 8 horas para pacientes con neutropenia febril.
-

Cefepima Inyección en envase GALAXY sólo debe utilizarse con pacientes pediátricos que requieran la dosis completa de 2 gramos y no cualquier fracción de la misma.

Ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal

Pacientes adultos

En pacientes con un aclaramiento de creatinina menor o igual a 60 mL/min deberá ajustarse la dosis de Cefepima Inyección para compensar la menor proporción de eliminación renal. La dosis inicial recomendada de Cefepima Inyección en estos pacientes debería ser la misma que la

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de los pacientes con un ACr mayor de 60 mL/min, excepto en pacientes que reciben hemodiálisis. En la Tabla 2 se presentan las dosis recomendadas de la Cefepima Inyección en pacientes con insuficiencia renal.

Cuando solamente se disponga de la creatinina sérica, se puede emplear la siguiente fórmula (ecuación de Cockcroft y Gault)¹ para calcular el aclaramiento de creatinina. La creatinina sérica debería representar un estado constante de la función renal:

$$\text{Hombres:} \quad \text{Aclaramiento de creatinina (mL/min)} \quad \text{de} \quad = \quad \frac{\text{Peso (kg)} \times (140 - \text{edad})}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)}}$$

Mujeres: 0,85 x valor anterior

Tabla: Esquema de dosificación recomendado para Cefepima Inyección en pacientes adultos con un aclaramiento de creatinina (ACr) menor o igual 60 mL/min

Aclaramiento de creatinina (mL/min)	Esquema de mantenimiento recomendado			
Más de 60	500 mg cada 12 horas	1 g cada 12 horas	2 g cada 12 horas	2 g cada 8 horas
30–60	500 mg cada 24 horas	1 g cada 24 horas	2 g cada 24 horas	2 g cada 12 horas
11–29	500 mg cada 24 horas	500 mg cada 24 horas	1 g cada 24 horas	2 g cada 24 horas
Menos de 11	250 mg cada 24 horas	250 mg cada 24 horas	500 mg cada 24 horas	1 g cada 24 horas
Diálisis peritoneal continua ambulatoria, DPCA	500 mg cada 48 horas	1 g cada 48 horas	2 g cada 48 horas	2 g cada 48 horas
Hemodiálisis*	1 g el día 1, luego 500 mg cada 24 horas después			1 g cada 24 horas

*En los días de hemodiálisis Cefepima Inyección debería administrarse tras la hemodiálisis. Siempre que sea posible, la inyección de cefepima debería administrarse a la misma hora cada día.

En pacientes que reciben diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA), Cefepima Inyección puede administrarse en las dosis recomendadas con un intervalo de 48 horas.



La salud
es de todos

Minsalud

En pacientes que reciben hemodiálisis, aproximadamente el 68% de la cantidad total de cefepima presente en el organismo al inicio de la diálisis será eliminado durante una sesión de diálisis de 3 horas.

La dosis de Cefepima Inyección para pacientes en hemodiálisis es de 1 g el día 1, seguido por 500 mg cada 24 horas para el tratamiento de todas las infecciones excepto la neutropenia febril, que es de 1 g cada 24 horas.

Cefepima Inyección debe administrarse a la misma hora cada día, una vez finalizado el tratamiento en los días de hemodiálisis.

Pacientes pediátricos

No se dispone de datos de pacientes pediátricos con deterioro de la función renal; no obstante, dado que las propiedades farmacocinéticas de la cefepima son similares para pacientes pediátricos y adultos, para los pacientes pediátricos se recomiendan cambios en el régimen de dosis proporcionales a los realizados en los adultos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución 2019024829, con el fin de:

1. Que se revoque en su totalidad la resolución No. 2019024829 y que en su lugar, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Invima expida una resolución donde se apruebe la solicitud radicada el día 21 de enero de 2019 con el número 20191009481, consistente en corregir el ítem Forma Farmacéutica del producto CEFEPIMA INYECCIÓN en el artículo primero de la parte resolutive de la Resolución No. 2018049224.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto del Acta No. 07 de 2019 SEM, numeral 3.4.4., en el sentido de indicar que la forma farmacéutica es la siguiente y no como se encuentra en el Acta mencionada

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Presentación: líquido congelado para solución inyectable

3.1.5.8. CEFTRIAXONA INYECCIÓN

Expediente : 20139692

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Radicado : 20181010126 / 20181147710 / 20191009483

Fecha : 21/01/2019

Interesado : Baxter S.A.

Composición:

Cada 50 mL de solución contiene 1 g de Ceftriaxona sódica equivalente a Ceftriaxona

Forma farmacéutica: Solución inyectable (congelada)

Indicaciones:

Ceftriaxona Inyección está indicada para el tratamiento de las infecciones siguientes cuando están causadas por organismos susceptibles:

INFECCIONES DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS INFERIORES causadas por *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis* o *Serratia marcescens*.

OTITIS MEDIA AGUDA BACTERIANA causada por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* (incluyendo cepas productoras de beta-lactamasas) o *Moraxella catarrhalis* (incluyendo cepas productoras de beta-lactamasas).

INFECCIONES DE LA PIEL Y DE LA ESTRUCTURA CUTÁNEA causadas por *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, estreptococos del grupo viridans, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, * *Pseudomonasaeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Bacteroides fragilis** o especies de *Peptostreptococcus*.

INFECCIONES DE LAS VÍAS URINARIAS (complicadas y no complicadas) causadas por *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii* o *Klebsiella pneumoniae*.

GONORREA SIN COMPLICACIONES (cervical/uretral y rectal) causada por *Neisseria gonorrhoeae*, incluyendo tanto las cepas productoras como las no productoras de penicilinas; y gonorrea faríngea causada por cepas de *Neisseria gonorrhoeae* no productoras de penicilinas.

ENFERMEDAD INFLAMATORIA PÉLVICA causada por *Neisseria gonorrhoeae*. La ceftriaxona, al igual que otras cefalosporinas, no tiene actividad contra la *Chlamydia trachomatis*. Por consiguiente, cuando se empleen cefalosporinas para el tratamiento de

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes con enfermedad inflamatoria pélvica y la *Chlamydia trachomatis* sea uno de los presuntos patógenos, deberá agregarse el correspondiente tratamiento anti Clamidia.

SEPTICEMIA BACTERIANA causada por *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* o *Klebsiella pneumoniae*.

INFECCIONES ÓSEAS Y DE LAS ARTICULACIONES causadas por *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* o especies de *Enterobacter*.

INFECCIONES INTRAABDOMINALES causadas por *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bacteroides fragilis*, especies de *Clostridium* (Nota: la mayoría de las cepas de *Clostridium difficile* son resistentes) o especies de *Peptostreptococcus*.

MENINGITIS causadas por *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* o *Streptococcus pneumoniae*. La ceftriaxona también ha sido empleada con éxito en un número limitado de casos de meningitis e infección de derivación causadas por *Staphylococcus epidermidis** y *Escherichia coli*.

PROFILAXIS QUIRÚRGICA: La administración preoperatoria de una única dosis de 1 g de ceftriaxona puede reducir la incidencia de infecciones postoperatorias en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos clasificados como contaminados o potencialmente contaminados (p.ej., histerectomía abdominal o vaginal o colecistectomía por colecistitis calculosa crónica en pacientes de alto riesgo, como los de más de 70 años de edad, con colecistitis aguda sin necesidad de tratamiento antimicrobiano, ictericia obstructiva o cálculos biliares en el conducto del colédoco) y en pacientes quirúrgicos en quienes la infección del lugar de la cirugía supondría un riesgo grave (p.ej., durante la cirugía de derivación de arteria coronaria). Aunque la ceftriaxona ha demostrado ser tan eficaz como la cefazolina en la prevención de infecciones tras la cirugía de derivación de arteria coronaria, no se han realizado ensayos controlados con placebo para evaluar ningún antibiótico cefalosporínico en la prevención de infecciones tras la cirugía de derivación de arteria coronaria.

Cuando se administra antes de los procedimientos quirúrgicos para los cuales está indicada, una única dosis de 1 g de ceftriaxona brinda protección contra la mayoría de infecciones debidas a organismos susceptibles en el transcurso del procedimiento.

Contraindicaciones:

Ceftriaxona Inyección está contraindicada en pacientes con alergia conocida a la clase de antibióticos cefalosporínicos. Las soluciones que contienen dextrosas pueden estar contraindicadas en pacientes con alergia conocida al maíz o a productos del maíz.

Neonatos (≤ 28 días)

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los neonatos con hiperbilirrubinemia, en especial los prematuros, no deben ser tratados con la Ceftriaxona Inyección. Estudios in vitro han demostrado que la ceftriaxona puede desplazar a la bilirrubina de su unión a la albúmina sérica, llevando a un posible riesgo de encefalopatía bilirrubínica en estos pacientes.

Ceftriaxona Inyección está contraindicada en neonatos que requieran (o que se prevé que requieran) tratamiento con soluciones intravenosas que contengan calcio, incluyendo infusiones continuas con calcio como la nutrición parenteral, debido al riesgo de precipitación de sal cálcica de ceftriaxona.

Precauciones y advertencias:

ADVERTENCIAS

Hipersensibilidad

antes de iniciar el tratamiento con ceftriaxona inyección debe investigarse cuidadosamente si el paciente ha presentado previamente reacciones de hipersensibilidad a las cefalosporinas, penicilinas u otros medicamentos. este producto debe administrarse con precaución a pacientes sensibles a la penicilina. los antibióticos deben administrarse con precaución a cualquier paciente que haya demostrado alguna forma de alergia, en especial a medicamentos. las reacciones de hipersensibilidad agudas pueden requerir el uso de epinefrina subcutánea y de otras medidas de emergencia.

Como con otras cefalosporinas, se han documentado reacciones anafilácticas con desenlaces fatales, aunque no se haya demostrado que el paciente fuera alérgico o hubiera sido expuesto previamente.

Interacción con productos que contienen calcio

No se debe diluir la Ceftriaxona Inyección con productos que contengan calcio, como solución de Ringer o solución de Hartmann, ya que pueden producir precipitado. La precipitación de ceftriaxona-calcio puede ocurrir también al mezclar en la misma línea de administración ceftriaxona con soluciones que contienen calcio. La ceftriaxona no debe administrarse simultáneamente con soluciones intravenosas que contengan calcio, incluyendo infusiones continuas con calcio –como la nutrición parenteral- a través de un conector en Y. No obstante, en pacientes distintos a los neonatos, la ceftriaxona y las soluciones que contienen calcio pueden administrarse de forma secuencial si las líneas de infusión se lavan a fondo entre administraciones con uno de los líquidos compatibles. Estudios in vitro usando plasma de adultos y de la sangre del cordón umbilical de neonatos demostraron que éstos últimos presentaban mayor de riesgo de precipitación de ceftriaxona-calcio.

Clostridium difficile

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha documentado diarrea asociada con *Clostridium difficile* (DACD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo la Ceftriaxona Inyección, y puede variar en severidad desde diarrea leve a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, lo que puede causar la proliferación del *C. difficile*.

El *C. difficile* produce toxinas A y B, las cuales contribuyen al desarrollo de DACD. Las cepas de *C. difficile* productoras de hipertoxicidad ocasionan una mayor morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. Se deberá considerar DACD en todos los pacientes que presenten diarrea después del uso de antibióticos. Se requiere de una minuciosa historia clínica médica, ya que se ha informado que la DACD puede ocurrir incluso después que han pasado más de 2 meses desde la administración de los agentes antibacterianos.

Si se sospecha o se confirma la DACD, podría ser necesario suspender el uso del medicamento antibacteriano en curso no dirigido contra el *C. difficile*. Deberá adoptarse el correspondiente manejo de fluidos y electrolitos, suplemento de proteínas, tratamiento del *C. difficile* con medicamento antibacteriano y evaluación quirúrgica cuando estén clínicamente indicados.

Anemia hemolítica

Se ha observado anemia hemolítica inmunomediada en pacientes que recibían antibacterianos de la clase de las cefalosporinas, incluyendo ceftriaxona. Se han documentado casos severos de anemia hemolítica, incluyendo muertes, durante el tratamiento tanto de adultos como de niños. Si un paciente desarrolla una anemia mientras está recibiendo tratamiento con ceftriaxona, deberá considerarse el diagnóstico de anemia asociada a cefalosporinas y suspender la administración de ceftriaxona hasta que se determine la etiología.

PRECAUCIONES

Generales

Es improbable que la prescripción de Ceftriaxona Inyección en ausencia de una infección bacteriana demostrada o con sospechas fundadas o de una indicación profiláctica, proporcione algún beneficio al paciente, aumentando además el riesgo de desarrollo de bacterias resistentes a los medicamentos.

Aunque se han observado elevaciones temporales del BUN y de la creatinina sérica, en las dosis recomendadas, el potencial nefrotóxico de la ceftriaxona es similar al de otras cefalosporinas.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La ceftriaxona es excretada por vía biliar y renal. Por consiguiente, los pacientes con falla renal normalmente no requieren ajustes en la dosis cuando se administran las dosis habituales de Ceftriaxona Inyección.

Los ajustes de la dosis no deberían ser necesarios en pacientes con disfunción hepática; sin embargo, en pacientes con disfunción hepática y enfermedad renal significativa, se debe tener cuidado y la dosis de Ceftriaxona Inyección no debería exceder los 2 g diarios.

En raras ocasiones se han producido alteraciones en los tiempos de protrombina en pacientes tratados con ceftriaxona. Los pacientes con deterioro en la síntesis de la vitamina K o depósitos bajos de vitamina K (p.ej., enfermedad hepática crónica y desnutrición) pueden requerir el monitoreo del tiempo de protrombina durante el tratamiento con Ceftriaxona Inyección. La administración de vitamina K (10 mg semanales) puede ser necesaria si el tiempo de protrombina se prolonga antes o durante el tratamiento.

El uso prolongado de Ceftriaxona Inyección puede producir una proliferación de organismos no susceptibles. Es esencial una cuidadosa observación del paciente. En el caso de que se produzca una superinfección durante el tratamiento, deberán tomarse las correspondientes medidas.

La Ceftriaxona Inyección debería prescribirse con precaución en individuos con un historial de enfermedad gastrointestinal, en especial colitis.

Se han documentado anomalías ecográficas en la vesícula de pacientes tratados con ceftriaxona; algunos de estos pacientes también tenían síntomas de la enfermedad de la vesícula. Estas anomalías aparecen en la ecografía como un eco sin sombra acústica que sugiere lodo o como un eco con sombra acústica que puede ser interpretada erróneamente como cálculos biliares. Se ha determinado que la naturaleza química del material detectado en la ecografía es predominantemente sal cálcica de ceftriaxona. La condición parece ser temporal y reversible con la suspensión de la ceftriaxona y la institución de un manejo conservador. Por consiguiente, la Ceftriaxona Inyección deberá suspenderse en pacientes que desarrollen signos y síntomas que sugieran una enfermedad vesicular y/o de los hallazgos ecográficos descritos anteriormente.

En raros casos se ha documentado pancreatitis, posiblemente secundaria a obstrucción biliar, en pacientes tratados con ceftriaxona.

La mayoría de los pacientes presentaban factores de riesgo de estasis biliar y lodo biliar (un tratamiento importante previo, enfermedad severa, nutrición parenteral total). No puede descartarse el papel que como cofactor desempeñan los sedimentos biliares relacionados con la ceftriaxona.

Información para pacientes

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe informar a los pacientes que los medicamentos antibacterianos, incluyendo la Ceftriaxona Inyección sólo deben emplearse para tratar infecciones bacterianas, pues no sirven para tratar infecciones virales (p.ej., el resfriado común). Cuando se prescribe la Ceftriaxona Inyección para tratar una infección bacteriana, se les debe indicar a los pacientes que sigan estrictamente las instrucciones, a pesar de que con frecuencia se sentirán mejor al poco tiempo de iniciar el tratamiento. Omitir dosis o no completar el curso completo del tratamiento, puede (1) reducir la eficacia del tratamiento inmediato y (2) aumentar la probabilidad de que la bacteria desarrolle resistencia y no pueda tratarse con Ceftriaxona Inyección u otros medicamentos antibacterianos en el futuro.

La diarrea es un problema frecuente causado por los antibióticos, la cual suele terminar tras suspender la administración del antibiótico. En ocasiones, después de haber iniciado el tratamiento con antibióticos, los pacientes pueden presentar heces acuosas o sueltas (con o sin calambres estomacales y fiebre) incluso hasta dos meses después de haber recibido la última dosis del medicamento antibiótico. Si esto ocurre, informe a los pacientes de que se comuniquen con un médico lo antes posible.

Carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la fertilidad

Carcinogénesis

Considerando la duración máxima del tratamiento y la clase del compuesto, no se han realizado estudios de carcinogenicidad con ceftriaxona en animales. La duración máxima de los estudios de toxicidad animal fue de 6 meses.

Mutagénesis

Las pruebas de toxicología clínica incluyeron la prueba de Ames test, una prueba de micronúcleos y una prueba de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos cultivados in vitro con ceftriaxona. La ceftriaxona no mostró potencial de actividad mutagénica en estos estudios.

Alteración de la fertilidad

La ceftriaxona no produjo alteración de la fertilidad al ser administrada por vía intravenosa a ratas en dosis diarias hasta de 586 mg/kg/día, aproximadamente 20 veces la dosis clínica recomendada de 2 g/día.

Embarazo

Efectos teratogénicos

Embarazo categoría B.

Se han realizado estudios reproductivos en ratones y ratas en dosis hasta de 20 veces la dosis humana habitual sin que hubiera evidencia de embriotoxicidad, fetotoxicidad o teratogenicidad. En primates, no se demostró embriotoxicidad ni teratogenicidad en dosis de aproximadamente el triple de la dosis humana.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No obstante, no se dispone de estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios reproductivos en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, este medicamento únicamente debería administrarse durante el embarazo si es claramente necesario.

Efectos no teratogénicos

En ratas, en los estudios del Segmento I (fertilidad y reproducción general) y Segmento III (perinatal y postnatal) con ceftriaxona administrada por vía intravenosa, no se apreciaron efectos adversos sobre diversos parámetros reproductivos durante la gestación y la lactancia, incluyendo crecimiento postnatal, comportamiento funcional y capacidad reproductiva de la descendencia, en dosis de 586 mg/kg/día o menores.

Madres lactantes

La ceftriaxona se excreta en la leche materna a bajas concentraciones. Se debe ejercer precaución al administrar Ceftriaxona Inyección a una mujer en periodo de lactancia.

Uso pediátrico

Se ha establecido la seguridad y la eficacia de Ceftriaxona Inyección en neonatos, lactantes y pacientes pediátricos con las dosis descritas en la sección POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN. Los estudios in vitro han demostrado que la ceftriaxona, al igual que otras cefalosporinas, puede desplazar la bilirrubina de la albúmina sérica. La Ceftriaxona Inyección no debe administrarse a neonatos con hiperbilirrubinemia, en especial los prematuros.

Uso geriátrico

De la cantidad total de sujetos que participaron en los estudios clínicos de ceftriaxona, el 32% tenía 60 años o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad ni en la eficacia entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes, y otra experiencia clínica documentada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los ancianos y los pacientes más jóvenes, pero no puede descartarse una mayor sensibilidad de algunas personas mayores.

Los parámetros farmacocinéticos de ceftriaxona sólo se alteraron mínimamente en los pacientes geriátricos comparados con los sujetos, no siendo necesario realizar ajustes en la dosis para pacientes geriátricos con dosis de ceftriaxona de hasta 2 g por día.

Reacciones adversas:

La ceftriaxona es bien tolerada en general. Las siguientes reacciones adversas fueron observadas en ensayos clínicos, las cuales fueron consideradas como relacionadas con el tratamiento con ceftriaxona o con etiología desconocida:

REACCIONES LOCALES — dolor, induración y sensibilidad fueron el 1% total. Se documentó flebitis en <1% tras la administración intravenosa.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



HIPERSENSIBILIDAD — erupción cutánea (1,7%). Documentadas con menor frecuencia (<1%) fueron prurito, fiebre o escalofríos.

HEMATOLÓGICAS — eosinofilia (6%), trombocitosis (5.1%) y leucopenia (2.1%). Documentadas con menor frecuencia (<1%) fueron anemia, anemia hemolítica, neutropenia, linfopenia, trombocitopenia y prolongación del tiempo de protrombina.

GASTROINTESTINALES — diarrea (2,7%). Documentadas con menor frecuencia (<1%) fueron náusea o vómito, y disgeusia. Se puede producir la aparición de síntomas de colitis pseudomembranosa tanto durante como después de un tratamiento antibacteriano.

HEPÁTICAS — elevaciones de la SGOT (3,1%) o de la SGPT (3,3%). Documentadas con menor frecuencia (<1%) fueron elevación de la fosfatasa alcalina y de la bilirrubina.

RENALES — elevaciones del BUN (1,2%). Documentadas con menor frecuencia (<1%) fueron las elevaciones de la creatinina y la presencia de cilindros en la orina.

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL — se ha documentado dolor de cabeza y mareo ocasionalmente (<1%).

GENITOURINARIAS: se ha documentado moniliasis o vaginitis ocasionalmente (<1%).

DIVERSAS — se ha documentado diaforesis y rubor ocasionalmente (<1%).

Otras reacciones adversas raramente observadas (<0,1%) incluyen dolor abdominal, agranulocitosis, neumonitis alérgica, anafilaxis, basofilia, litiasis biliar, broncoespasmo, colitis, dispepsia, epistaxis, flatulencia, barro biliar, glicosuria, hematuria, ictericia, leucocitosis, linfocitosis, monocitosis, nefrolitiasis, palpitaciones, disminución del tiempo de protrombina, sedimentos renales, convulsiones y enfermedad del suero.

Experiencia posterior a la comercialización

Además de las reacciones adversas documentadas durante los ensayos clínicos, las siguientes experiencias adversas han sido documentadas durante la práctica clínica en pacientes tratados con ceftriaxona. En general, no se dispone de datos suficientes como para estimar su incidencia o establecer la causalidad. Se ha documentado un pequeño número de casos con desenlace fatal en los que la necropsia descubrió un material cristalino en pulmones y riñones de neonatos a quienes se les administraba ceftriaxona y líquidos que contenían calcio. En algunos de estos casos se usó la misma línea de infusión intravenosa para la ceftriaxona y los fluidos con calcio, observándose un precipitado en la línea de infusión intravenosa de algunos. Se ha documentado al menos la muerte de un neonato a quien se le administró ceftriaxona y fluidos que contenían calcio en distintos puntos temporales y mediante líneas intravenosas diferentes; no se observó material cristalino en la autopsia de este neonato. No se han producido reportes similares en otros pacientes distintos a neonatos.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



GASTROINTESTINALES: estomatitis y glositis.

GENITOURINARIAS: oliguria.

DERMATOLÓGICAS: exantema, dermatitis alérgica, urticaria, edema. Al igual que con muchos otros medicamentos, se han documentado casos aislados de reacciones adversas cutáneas severas (eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson o síndrome de Lyell/necrólisis epidérmica tóxica).

Reacciones adversas a la clase de las cefalosporinas

Además de las reacciones adversas citadas anteriormente, que han sido observadas en pacientes tratados con ceftriaxona, se han documentado las siguientes reacciones adversas y alteraciones en pruebas de laboratorio con antibióticos de la clase de las cefalosporinas:

Reacciones adversas

Reacciones alérgicas, fiebre, reacción similar a la enfermedad del suero, disfunción renal, nefropatía tóxica, hiperactividad reversible, hipertensión, disfunción hepática incluyendo colestasis, anemia aplásica, hemorragia y superinfección.

Alteraciones de pruebas de laboratorio

Prueba de Coombs directa positiva, reacción falsa positiva en prueba de glicosuria y elevación del LDH.

Varias cefalosporinas han sido implicadas en la aparición de convulsiones, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, cuando no se redujo la dosis. Si se producen convulsiones asociadas con el tratamiento farmacológico, deberá suspender la administración del medicamento. Se puede administrar tratamiento anticonvulsivo en caso de que esté clínicamente indicado.

Interacciones:

No se debe diluir la Ceftriaxona Inyección con productos que contengan calcio, como solución de Ringer o solución de Hartmann, ya que pueden producir precipitado. La precipitación de ceftriaxona-calcio puede ocurrir también al mezclar en la misma línea de administración ceftriaxona con soluciones que contienen calcio. La ceftriaxona no debe administrarse simultáneamente con soluciones intravenosas que contengan calcio, incluyendo infusiones continuas con calcio –como la nutrición parenteral- a través de un conector en Y. No obstante, en pacientes distintos a los neonatos, la ceftriaxona y las soluciones que contienen calcio pueden administrarse de forma secuencial si las líneas de infusión se lavan a fondo entre

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



administraciones con uno de los líquidos compatibles. Estudios in vitro usando plasma de adultos y de la sangre del cordón umbilical de neonatos demostraron que éstos últimos presentaban mayor de riesgo de precipitación de ceftriaxona-calcio.

No se han producido reportes de interacción entre la ceftriaxona y productos orales con calcio.

Alteraciones de pruebas de laboratorio

Prueba de Coombs directa positiva, reacción falsa positiva en prueba de glicosuria y elevación del LDH.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Pacientes pediátricos

Para el tratamiento de infecciones de la piel y de la estructura cutánea, la dosis diaria total recomendada es de 50 a 75 mg/kg administrados una vez al día (o divididos en dosis iguales dos veces al día). La dosis diaria total no debería exceder los 2 g.

Para el tratamiento de infecciones variadas graves, diferentes a la meningitis, la dosis diaria total recomendada es de 50 a 75 mg/kg, administrada en dosis fraccionadas cada 12 horas. La dosis diaria total no debería exceder los 2 g.

En el tratamiento de la meningitis se recomienda que la dosis inicial sea de 100 mg/kg (sin superar los 4 g). Por consiguiente, se recomienda una dosis diaria total de 100 mg/kg/día (sin superar los 4 g diarios). La dosis diaria puede administrarse una vez al día (o dividirse en dosis iguales cada 12 horas). La duración habitual del tratamiento oscila entre 7 y 14 días.

Neonatos

Los neonatos con hiperbilirrubinemia, en especial los prematuros, no deben ser tratados con Ceftriaxona Inyección.

La ceftriaxona está contraindicada en neonatos que requieran (o que se prevé que requieran) tratamiento con soluciones intravenosas que contengan calcio, incluyendo infusiones continuas con calcio como la nutrición parenteral, debido al riesgo de precipitación de sal cálcica de ceftriaxona.

Adultos

La dosis diaria habitual en adultos es de 1 a 2 g administrados una vez al día (o divididos en dosis iguales dos veces al día), dependiendo del tipo y gravedad de la infección. Para infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* (resistente a la meticilina o SARM), la dosis

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

diaria recomendada es de 2 a 4 g, con el fin de lograr un objetivo >90%. La dosis diaria total no debería exceder los 4 g.

Si el presunto patógeno es *Chlamydia trachomatis*, deberá agregarse el correspondiente tratamiento anti Clamidia, puesto que la ceftriaxona sódica no tiene efecto contra este organismo.

En el uso preoperatorio (profilaxis quirúrgica), se recomienda una única dosis de 1 g administrada por vía intravenosa de media hora a 2 horas antes de la cirugía.

Por lo general, el tratamiento con Ceftriaxona Inyección debe proseguirse durante un mínimo de 2 días después que hayan desaparecido los signos y síntomas de infección. La duración habitual del tratamiento oscila entre 4 y 14 días; en infecciones complicadas, puede ser necesario un tratamiento más largo.

Al tratar infecciones causadas por *Streptococcus pyogenes*, el tratamiento debe mantenerse durante 10 días como mínimo.

No es necesario realizar ajustes de la dosis para pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución 2019024830, con el fin de:

1. Que se revoque en su totalidad la Resolución No. 2019024830 y que en su lugar, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Invima expida una resolución donde se apruebe la solicitud radicada con el número 20191009483, consistente en corregir el ítem Forma Farmacéutica del producto CEFTRIAXONA INYECCIÓN en el Artículo primero de la parte resolutive de la Resolución No. 2018049226.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto del Acta No. 07 de 2019 SEM, numeral 3.4.5., en el sentido de indicar que la forma farmacéutica es la siguiente y no como se encuentra en el Acta mencionada

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Presentación: líquido congelado para solución inyectable

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**3.1.5.9. NITYR COMPRIMIDOS 2MG
NITYR COMPRIMIDOS 5MG
NITYR COMPRIMIDOS 10MG**

Expediente : 20138059
Radicado : 2017180907 / 20181187708 / 20191095175
Fecha : 21/05/2019
Interesado : Axon Pharma Colombia S.A.S

Composición:

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

Forma farmacéutica: Comprimido

Indicaciones:

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

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

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Las madres que reciben Nitisinona no deben amamantar.

Precauciones y advertencias:

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

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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

2. Leucopenia y Trombocitopenia severa

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

Reacciones adversas:

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

Acta No. 23 de 2019 SEM

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



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

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

Interacciones:

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

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

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

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

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición en contra de la Resolución No. 2019014723 con el fin de revocar el artículo tercero y cuarto de la resolución mencionada anteriormente, y en consecuencia:

1. Conceder la aprobación de los perfiles de disolución comparativos para optar a Bioexención por proporcionalidad de dosis para los productos NITYR COMPRIMIDOS 2 mg y NITYR COMPRIMIDOS 5 mg.
2. Inclusión en normas farmacológicas a Nitisinona 2 mg y Nitisinona 5 mg
3. Aprobar la información farmacológica contenida en el inserto e información para prescribir de los productos NITYR COMPRIMIDOS 2 mg, NITYR COMPRIMIDOS 5 mg y NITYR COMPRIMIDOS 10 mg.

Acta No. 23 de 2019 SEM

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



Esto con el fin de continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

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

3.1.5.10. RYTMONORM SR

Expediente : 20163164
Radicado : 20191090851
Fecha : 16/05/2019
Interesado : Laboratorios Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición:

- Cada cápsula contiene 225 mg de Clorhidrato de Propafenona
- Cada cápsula contiene 325 mg de Clorhidrato de Propafenona
- Cada cápsula contiene 425 mg de Clorhidrato de Propafenona

Forma farmacéutica: Cápsula de liberación sostenida

Indicaciones:

- Rytmonorm SR (cápsulas de clorhidrato de propafenona de liberación prolongada o sostenida) es un antiarrítmico indicado para prolongar el tiempo de recurrencia de la fibrilación auricular sintomática (FA) en pacientes con FA episódica (probablemente paroxística o persistente) que no tienen una enfermedad cardíaca estructural.
- Tratamiento y profilaxis de todas las formas de extrasístoles ventriculares y supraventriculares, taquicardias y taquiarrítmias ventriculares y supraventriculares.
- Síndrome de Wolf-Parkinson-White

Contraindicaciones:

Las cápsulas de liberación prolongada o sostenida (SR) de clorhidrato de propafenona están contraindicadas en las siguientes circunstancias:

- Insuficiencia cardíaca
- Shock cardiogénico

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Trastornos sinoauriculares, atrioventriculares e intraventriculares de la generación o conducción de impulsos (p. Ej., Síndrome del nódulo sinusal enfermo, bloqueo AV) en ausencia de un marcapasos artificial.
- Síndrome de Brugada conocido.
- Bradicardia.
- Hipotensión marcada.
- Trastornos broncopulmonares o Enfermedad pulmonar obstructiva grave.
- Marcado desequilibrio electrolítico.

Precauciones y advertencias:

En el Ensayo de supresión de arritmias cardíacas, (CAST), del Instituto Nacional Americano del Corazón, los Pulmones y la Sangre, un ensayo a largo plazo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego en pacientes con arritmias ventriculares asintomáticas no mortales que tuvieron un infarto de miocardio más de 6 días, pero menos de 2 años antes, se observó un aumento de la tasa de muerte o una reversión del paro cardíaco (7,7%; 56/730) en pacientes tratados con encainida o flecainida (antiarrítmicos de clase IC) en comparación con la observada en pacientes asignados a placebo (3,0%; 22/725). La duración promedio del tratamiento con encainida o flecainida en este ensayo fue de 10 meses. La aplicabilidad de los resultados de CAST a otras poblaciones (p. Ej., Personas sin infarto de miocardio reciente) u otros fármacos antiarrítmicos de esta clase (IC) es incierta, pero en la actualidad, es prudente considerar que cualquier antiarrítmico IC tenga un riesgo proarrítmico significativo en pacientes con cardiopatía estructural. Debido a la falta de evidencia que estos fármacos mejoren la supervivencia, los agentes antiarrítmicos generalmente deben evitarse en pacientes con arritmias ventriculares que no ponen en peligro la vida, incluso si los pacientes experimentan síntomas o signos desagradables, pero no potencialmente mortales.

La combinación de la inhibición del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y la deficiencia del citocromo P450 2D6 (CYP2D6) o la inhibición del CYP2D6 con la administración simultánea de propafenona puede aumentar significativamente la concentración de propafenona y, por lo tanto, aumentar el riesgo de proarritmia y otros eventos adversos. Por lo tanto, evite el uso simultáneo de las cápsulas de clorhidrato de propafenona (SR) con un inhibidor de CYP2D6 y un inhibidor de CYP3A4.

La propafenona se metaboliza por las isoenzimas CYP2D6, CYP3A4 y CYP1A2. Aproximadamente el 6% de los caucásicos en la población de los Estados Unidos son naturalmente deficientes en la actividad de CYP2D6 y otros grupos demográficos son deficientes en cierta medida. Se puede esperar que los fármacos que inhiben estas vías de CYP (como desipramina, paroxetina, ritonavir, sertralina para CYP2D6; ketoconazol, eritromicina, saquinavir y jugo de pomelo para CYP3A4, y amiodarona y humo de tabaco para CYP1A2) provoquen un aumento en los niveles plasmáticos.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El aumento de la exposición a la propafenona puede provocar arritmias cardíacas y una actividad de bloqueo betaadrenérgico exagerada. Debido a su metabolismo, la combinación de la inhibición de CYP3A4 y la deficiencia de CYP2D6 o la inhibición de CYP2D6 en usuarios de propafenona es potencialmente peligrosa. Por lo tanto, evite el uso simultáneo de las cápsulas de clorhidrato de propafenona (SR) con un inhibidor de CYP2D6 y un inhibidor de CYP3A4.

El uso de cápsulas de liberación prolongada o sostenida (SR) de clorhidrato de propafenona junto con otros medicamentos que prolongan el intervalo QT no se ha estudiado de forma exhaustiva. Dichos fármacos pueden incluir: muchos antiarrítmicos, algunas fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos y macrólidos orales. Retire los agentes antiarrítmicos de clase IA y III durante al menos 5 vidas medias antes de la dosificación con cápsulas de liberación prolongada (SR) de clorhidrato de propafenona. Evite el uso de propafenona con agentes antiarrítmicos de Clase IA y III (incluyendo quinidina y amiodarona). Solo hay experiencia limitada con el uso concomitante de antiarrítmicos de clase IB o IC.

La propafenona ejerce una actividad inotrópica negativa en el miocardio, así como efectos de bloqueo beta y puede provocar una insuficiencia cardíaca manifiesta. En el ensayo de EE. UU. (RAFT) en pacientes con FA sintomática, se informó insuficiencia cardíaca en 4 (1,0%) pacientes que recibieron cápsulas de liberación prolongada (SR) de clorhidrato de propafenona (todas las dosis) en comparación con 1 (0,8%) pacientes que recibieron placebo. Los efectos proarrítmicos ocurren con mayor probabilidad cuando se administra propafenona a pacientes con insuficiencia cardíaca (NYHA III y IV) o isquemia miocárdica grave.

En la experiencia de ensayos clínicos con liberación inmediata de clorhidrato de propafenona, se notificó insuficiencia cardíaca congestiva nueva o empeorada en el 3,7% de los pacientes con arritmia ventricular. Estos eventos fueron más probables en sujetos con insuficiencia cardíaca preexistente y enfermedad arterial coronaria. El inicio de la insuficiencia cardíaca de novo atribuible a la propafenona se desarrolló en menos del 0,2% de los pacientes con arritmia ventricular y en el 1,9% de los pacientes con FA paroxística o TPSV.

La propafenona retarda la conducción atrioventricular y también puede causar un bloqueo AV de primer grado relacionado con la dosis. La prolongación del intervalo PR promedio y los aumentos en la duración del QRS también están relacionados con la dosis. No le dé propafenona a pacientes con defectos de conducción atrioventricular e intraventricular en ausencia de un marcapasos.

En un ensayo de EE. UU. (RAFT) en 523 pacientes con antecedentes de FA sintomática tratados con cápsulas de liberación extendida o sostenida (SR) de propafenona clorhidrato, se informó bradicardia sinusal (frecuencia inferior a 50 latidos/min) con la misma frecuencia con clorhidrato de propafenona extendido cápsulas de liberación (SR) y placebo.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La propafenona puede alterar los umbrales de estimulación y detección de los marcapasos y desfibriladores implantados. Durante y después de la terapia, supervise y re programe estos dispositivos de acuerdo con esto.

Se ha notificado agranulocitosis en pacientes que reciben propafenona. En general, la agranulocitosis se produjo dentro de los primeros 2 meses de tratamiento con propafenona, y al suspender el tratamiento, el recuento de blancos generalmente se normalizó a los 14 días. La fiebre inexplicable o la disminución en el recuento de glóbulos blancos, particularmente durante los primeros 3 meses de tratamiento, justifican la consideración de una posible agranulocitosis o granulocitopenia. Indique a los pacientes que notifiquen de inmediato cualquier signo de infección, como fiebre, dolor de garganta o escalofríos.

La propafenona es altamente metabolizada por el hígado. La disfunción hepática grave aumenta la biodisponibilidad de la propafenona a aproximadamente el 70%, en comparación con el 3% al 40% en pacientes con función hepática normal cuando se les administran tabletas de liberación inmediata de clorhidrato de propafenona. En 8 pacientes con enfermedad hepática de moderada a grave que recibieron comprimidos de liberación inmediata de clorhidrato de propafenona, la vida media fue de aproximadamente 9 horas. Ningún ensayo ha comparado la biodisponibilidad de propafenona a partir de las cápsulas de liberación prolongada (SR) del clorhidrato de propafenona en pacientes con función hepática normal y alterada. El aumento de la biodisponibilidad de la propafenona en estos pacientes puede resultar en una acumulación excesiva. Vigilar cuidadosamente a los pacientes con insuficiencia hepática para detectar efectos farmacológicos excesivos.

Aproximadamente el 50% de los metabolitos de propafenona se excretan en la orina después de la administración de tabletas de liberación inmediata de clorhidrato de propafenona. No se han realizado ensayos para evaluar el porcentaje de metabolitos eliminados en la orina después de la administración de cápsulas de liberación prolongada (SR) de clorhidrato de propafenona.

Se ha reportado exacerbación de la miastenia grave durante el tratamiento con propafenona. Se han reportado títulos de ANA positivos en pacientes que reciben propafenona. Han sido reversibles al cesar el tratamiento y pueden desaparecer incluso en caso de continuar con la terapia con propafenona. Estos hallazgos de laboratorio generalmente no se asociaron con síntomas clínicos, pero hay un caso publicado de lupus eritematoso inducido por fármacos (recambio positivo); se resolvió por completo al interrumpir la terapia. Evalúe cuidadosamente a los pacientes que desarrollan una prueba de ANA anormal y si se detecta una elevación persistente o que empeora de los títulos de ANA, considere la posibilidad de interrumpir el tratamiento.

Reacciones adversas:

Experiencia en ensayos clínicos:

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a las cápsulas de liberación prolongada (SR) de propafenona 225 mg dos veces al día en 126 pacientes, a las cápsulas de liberación prolongada (SR) de propafenona 325 mg dos veces al día en 135 pacientes, a la liberación prolongada de clorhidrato de propafenona (SR) cápsulas 425 mg dos veces al día en 136 pacientes, y placebo en 126 pacientes por hasta 39 semanas (media: 20 semanas) en un ensayo controlado con placebo (RAFT) realizado en los EE. UU. Los eventos adversos informados con mayor frecuencia con propafenona (mayor más del 5% y mayor que el placebo) excluyendo aquellos que no están razonablemente asociados con el uso del medicamento o porque se asociaron con la afección que se estaba tratando, fueron mareos, palpitaciones, dolor en el pecho, disnea, alteración del gusto, náuseas, fatiga, ansiedad, estreñimiento, infección del tracto respiratorio superior, edema e influenza. La frecuencia de interrupción debido a eventos adversos fue del 17%, y la tasa fue más alta durante los primeros 14 días de tratamiento.

Eventos adversos relacionados con el corazón que ocurren en más del 2% de los pacientes en cualquiera de los grupos de tratamiento RAFT propafenona SR y más comunes con propafenona que con placebo, excluyendo aquellos que son comunes en la población y aquellos que no están plausiblemente relacionados con el fármaco La terapia incluyó lo siguiente: angina de pecho, aleteo auricular, bloqueo AV de primer grado, bradicardia, insuficiencia cardíaca congestiva, soplo cardíaco, edema, disnea, estertores, sibilancias y un nivel de fármaco cardioactivo superior al terapéutico.

La propafenona prolonga los intervalos de PR y QRS en pacientes con arritmias auriculares y ventriculares. La prolongación del intervalo QRS dificulta la interpretación del efecto de la propafenona en el intervalo QT.

Eventos adversos no relacionados con el corazón que ocurren en más del 2% de los pacientes en cualquiera de los grupos de tratamiento RAFT propafenona SR y más comunes con propafenona que con placebo, excluyendo aquellos que son comunes en la población y aquellos que no están plausiblemente relacionados con La farmacoterapia incluyó lo siguiente: visión borrosa, estreñimiento, diarrea, boca seca, flatulencia, náuseas, vómitos, fatiga, debilidad, infección del tracto respiratorio superior, aumento de fosfatasa alcalina en la sangre, hematuria, debilidad muscular, mareos (excluyendo vértigo), dolor de cabeza, Alteración del gusto, temblor, somnolencia, ansiedad, depresión, equimosis.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se observaron diferencias clínicamente importantes en la incidencia de reacciones adversas por edad o género. Se reclutaron muy pocos pacientes no caucásicos para evaluar los eventos adversos según la raza.

Los eventos adversos que ocurren en el 2% o más de los pacientes en cualquiera de los grupos de tratamiento con ERAFT propafenona SR y que no se mencionaron anteriormente incluyen lo siguiente: bloqueo de rama izquierda, bloqueo de rama derecha, trastornos de la conducción, bradicardia sinusal e hipotensión.

Otros eventos adversos informados con ensayos clínicos de propafenona que no se han incluido en ninguna otra parte de la información de prescripción incluyen los siguientes eventos adversos por sistema corporal y término preferido.

Sistema sanguíneo y linfático:

Anemia, linfadenopatía, trastorno del bazo, trombocitopenia.

Cardíaco:

Angina inestable, hipertrofia auricular, paro cardíaco, enfermedad arterial coronaria, extrasístoles, infarto de miocardio, arritmia nodal, palpitaciones, pericarditis, bloqueo sinoauricular, paro sinusal, arritmia sinusal, extrasístoles supraventriculares, extrasístoles ventriculares, hipertrofia ventricular.

Oído y laberinto:

Discapacidad auditiva, acúfenos, vértigo.

Ojo:

Hemorragia ocular, inflamación ocular, ptosis del párpado, miosis, trastorno de la retina, disminución de la agudeza visual.

Gastrointestinal:

Distensión abdominal, dolor abdominal, duodenitis, dispepsia, disfagia, eructosis, gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, sangrado gingival, glositis, glosodinia, dolor en las encías, halitosis, obstrucción intestinal, melena, úlcera en la boca, pancreatitis, úlcera rectal, sangrado rectal, dolor de garganta.

Desordenes generales:

Dolor en el pecho, sensación de calor, hemorragia, malestar, dolor, pirexia.

Hepatobiliar: Hepatomegalia:

Hallasgos ocasionales reportados si relación de causalidad: Sonidos cardíacos anormales, pulso anormal, soplo carotídeo, disminución del cloruro sanguíneo, disminución de la presión arterial, disminución del sodio en la sangre, disminución de la hemoglobina, disminución del

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



recuento de neutrófilos, disminución del recuento de plaquetas, disminución del nivel de protrombina, disminución del recuento de glóbulos rojos, disminución del peso, presencia de glucosuria, aumento alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de la bilirrubina en la sangre, aumento del colesterol en la sangre, aumento de la creatinina en la sangre, aumento de la glucemia, aumento de la lactato deshidrogenasa en la sangre, aumento de la presión arterial, aumento de la prolactina en la sangre.

Interacciones:

Inhibidores de CYP2D6 y CYP3A4: Se espera que los fármacos que inhiben CYP2D6 (como desipramina, paroxetina, ritonavir, sertralina) y CYP3A4 (como ketoconazol, ritonavir, saquinavir, eritromicina, jugo de toronja) causen un aumento en los niveles plasmáticos de propafenona. La combinación de la inhibición de CYP3A4 y la deficiencia de CYP2D6 o la inhibición de CYP2D6 con la administración de propafenona puede aumentar el riesgo de reacciones adversas, incluida la proarritmia. Por lo tanto, debe evitarse el uso simultáneo de las cápsulas de liberación prolongada (SR) de clorhidrato de propafenona tanto con un inhibidor de CYP2D6 como con un inhibidor de CYP3A4.

Amiodarona: La administración concomitante de propafenona y amiodarona puede afectar la conducción y la repolarización y no se recomienda.

Cimetidina: La administración concomitante de comprimidos de liberación inmediata de propafenona y cimetidina en 12 sujetos sanos produjo un aumento del 20% en las concentraciones plasmáticas de propafenona en estado de equilibrio.

Fluoxetina: La administración concomitante de propafenona y fluoxetina en metabolizadores extensos aumentó la C_{max} y el AUC de S-propafenona en un 39% y 50%, respectivamente, y la C_{max} y el AUC de R-propafenona en un 71% y 50%, respectivamente.

Quinidina: Las bajas dosis de quinidina inhiben completamente la vía metabólica de la hidroxilación del CYP2D6, lo que hace que todos los pacientes, en efecto, metabolicen lentamente la propafenona. La administración concomitante de quinidina (50 mg 3 veces al día) con 150 mg de propafenona de liberación inmediata 3 veces al día redujo el aclaramiento de propafenona en un 60% en los metabolizadores rápidos, lo que los convierte en metabolizadores lentos. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario aumentaron más de 2 veces para la propafenona y disminuyeron 50% para la 5-OH-propafenona. Una dosis de 100 mg de quinidina aumentó 3 veces las concentraciones de propafenona en el estado de equilibrio. Evite el uso concomitante de propafenona y quinidina.

Rifampicina: La administración concomitante de rifampicina y propafenona en metabolizadores rápidos disminuyó las concentraciones plasmáticas de propafenona en un 67%, con una disminución correspondiente de 5-OH-propafenona en un 65%. Las concentraciones de norpropafenona aumentaron en un 30%. En los metabolizadores lentos, hubo una disminución del 50% en las concentraciones plasmáticas de propafenona y un

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aumento en el AUC y la Cmax de norpropafenona en un 74% y 20%, respectivamente. La excreción urinaria de propafenona y sus metabolitos disminuyó significativamente. Se observaron resultados similares en pacientes ancianos: tanto el AUC como la Cmax de propafenona disminuyeron en un 84%, con una disminución correspondiente en el AUC y la Cmax de 5-OH-propafenona en un 69% y 57%, respectivamente.

Digoxina: El uso concomitante de propafenona y digoxina aumentó la exposición sérica de digoxina (AUC) en estado estable en pacientes en un 60% a 270% y disminuyó el aclaramiento de digoxina en un 31% a 67%. Entonces se recomienda controlar los niveles de digoxina en plasma de los pacientes que reciben propafenona y ajustar la dosis de digoxina según sea necesario.

Warfarina: La administración concomitante de propafenona y warfarina aumentó las concentraciones plasmáticas de warfarina en estado estable en un 39% en voluntarios sanos y prolongó el tiempo de protrombina (PT) en pacientes que tomaban warfarina. Ajustar la dosis de warfarina según sea necesario mediante el monitoreo de INR.

Orlistat: Orlistat puede limitar la fracción de propafenona disponible para absorción. En los informes posteriores a la comercialización, el cese abrupto de orlistat en pacientes estabilizados con propafenona ha dado lugar a eventos adversos graves, como convulsiones, bloqueo auriculoventricular y fallo circulatorio agudo.

Beta-Antagonistas: El uso concomitante de propafenona y propranolol en sujetos sanos aumentó las concentraciones plasmáticas de propranolol en estado estable en un 113%. En 4 pacientes, la administración de metoprolol con propafenona aumentó las concentraciones plasmáticas de metoprolol en estado estable en un 100% a un 400%. La farmacocinética de propafenona no se vio afectada por la administración conjunta de propranolol o metoprolol. En los ensayos clínicos que utilizaron comprimidos de liberación inmediata de propafenona, los pacientes que recibieron betabloqueadores simultáneamente no experimentaron un aumento en la incidencia de efectos secundarios.

Lidocaína: No se han observado efectos significativos en la farmacocinética de propafenona o lidocaína después de su uso concomitante en pacientes. Sin embargo, se ha informado que el uso concomitante de propafenona y lidocaína aumenta los riesgos de los efectos secundarios de la lidocaína en el sistema nervioso central.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

- La dosis de las cápsulas de liberación prolongada o sostenida (SR) de clorhidrato de propafenona debe valorarse individualmente en función de la respuesta y la tolerancia de paciente
- Iniciar la terapia con 225 mg administrados cada 12 horas.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- La dosis se puede aumentar a intervalos de 5 días como mínimo a 325 mg cada 12 horas y, si es necesario, a 425 mg cada 12 horas.
- Considere reducir la dosis en pacientes con insuficiencia hepática, ensanchamiento significativo del complejo QRS o bloqueo AV de segundo o tercer grado.
- Las cápsulas de liberación prolongada (SR) de clorhidrato de propafenona pueden tomarse con o sin alimentos. No triture ni divida el contenido de la cápsula.

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 (Cápsula)
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración

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

**3.1.5.11. VASTAREL® LP 40 MG, CAPSULA DE LIBERACION PROLONGADA
VASTAREL® LP 80 MG, CAPSULA DE LIBERACION PROLONGADA**

Expediente : 20124610
Radicado : 2017035264 / 2017190036 / 20181136486 / 20181181278 / 20191077389 / 20191088398
Fecha : 13/05/2019
Interesado : Les Laboratories Servier

Composición:

- Cada cápsula contiene 40 mg de Trimetazidina Diclorhidrato
- Cada cápsula contiene 80 mg de Trimetazidina Diclorhidrato

Forma farmacéutica: Cápsula de liberación prolongada

Indicaciones:
Antianginoso

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Enfermedad de Parkinson, síntomas parkinsonianos, temblores, síndrome de piernas inquietas, y otros trastornos del movimiento relacionados,
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

Precauciones y advertencias:

Este medicamento no es un tratamiento curativo para las crisis de angina de pecho, tampoco está indicado como tratamiento inicial de la angina inestable o del infarto de miocardio. No debe ser utilizado en la fase prehospitalaria ni durante los primeros días de hospitalización.

En caso de una crisis de angina de pecho, debe reevaluarse la coronariopatía y considerarse la adaptación del tratamiento (tratamiento farmacológico y posible revascularización).

Trimetazidina puede causar o empeorar los síntomas parkinsonianos (temblor, acinesia, hipertonía), que se deben investigar regularmente, especialmente en pacientes de edad avanzada. En casos dudosos, los pacientes deben ser remitidos a un neurólogo para que realice las investigaciones pertinentes.

La aparición de alteraciones del movimiento tales como síntomas parkinsonianos, síndrome de piernas inquietas, temblores, inestabilidad de la marcha, deben llevar a la retirada definitiva de trimetazidina.

Estos casos tienen una baja incidencia y son normalmente reversibles tras la interrupción del tratamiento. La mayoría de los pacientes se recuperaron en un plazo de 4 meses tras la retirada de la trimetazidina. Si los síntomas parkinsonianos persisten durante más de 4 meses tras la interrupción del tratamiento, se debe solicitar la opinión de un neurólogo.

Pueden producirse caídas, relacionadas con la inestabilidad de la marcha o la hipotensión, en particular en pacientes que estén tomando antihipertensivos.

Se debe tener precaución al prescribir trimetazidina a pacientes en los que se espera una mayor exposición:

- Insuficiencia renal moderada
- Pacientes de edad avanzada mayores de 75 años

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, hipoabsorción de glucosa o galactosa o déficit de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas, definidas como acontecimientos adversos considerados al menos como posiblemente relacionados con el tratamiento de trimetazidina se enumeran a continuación utilizando la siguiente convención de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$);

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Grupo Sistémico	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareos, cefaleas
	Frecuencia no conocida	Síntomas parkinsonianos (temblor, acinesia, hipertonía), inestabilidad de la marcha, síndrome de piernas inquietas, otros trastornos del movimiento relacionados, normalmente reversibles tras la interrupción del tratamiento
	Frecuencia no conocida	Trastornos del sueño (insomnio, somnolencia)
Trastornos cardíacos	Raras	Palpitaciones, extrasístoles, taquicardia
Trastornos vasculares	Raras	Hipotensión arterial, hipotensión ortostática que puede estar asociada con malestar, mareos o caídas, en particular en pacientes que toman antihipertensivos, rubefacción
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náuseas y vómitos
	Frecuencia no conocida	Estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción, prurito, urticaria
	Frecuencia no conocida	Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), angioedema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Astenia

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Grupo Sistémico	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuencia no conocida	Agranulocitosis Trombocitopenia Púrpura trombocitopénica
Trastornos hepatobiliares	Frecuencia no conocida	Hepatitis

Interacciones:

No se ha identificado ninguna interacción medicamentosa.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis es una cápsula de 80 mg de trimetazidina una vez al día con el desayuno.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina [30-60] ml/min), la dosis recomendada se reduce a la mitad, es decir, 1 cápsula de 40 mg con el desayuno.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada pueden tener mayor exposición a trimetazidina debido a una disminución de la función renal relacionada con la edad. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina [30-60] ml/min), la dosis recomendada se reduce a la mitad, es decir, 1 cápsula de 40 mg con el desayuno. El ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada se debe realizar con precaución

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de trimetazidina en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la resolución No. 2018052037 y alcance al radicado inicial, con radicado No. 20191088398, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto allegado mediante radicado 2017035264
- Información para Prescribir allegada mediante radicado 2017035264

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

3.1.6 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA CONCENTRACIÓN

3.1.6.1. VYNDAQEL® 61mg

Expediente : 20163768

Radicado : 20191099403

Fecha : 27/05/2019

Interesado : Pfizer S.A.S

Composición: Cada cápsula contiene 61 mg de Tafamidis

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones:

VYNDAQEL está indicado para el tratamiento de la amiloidosis por transtiretina en pacientes adultos con cardiomiopatía hereditaria o de tipo natural (wild type) para reducir la mortalidad por cualquier causa y las hospitalizaciones por eventos cardiovasculares.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al fármaco o a alguno de los excipientes de VYNDAQEL

Precauciones y advertencias:

Los estudios en animales han demostrado toxicidad del desarrollo. Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos. No se recomienda la administración de VYNDAQEL durante el embarazo. Las mujeres con capacidad reproductiva deben utilizar anticonceptivos adecuados cuando se encuentren bajo la administración de VYNDAQEL, además deben continuar con el uso de anticonceptivos adecuados durante 1 mes luego del término del tratamiento con VYNDAQEL.

No se ha realizado un estudio en pacientes después de un trasplante de órganos. No se ha establecido la eficacia y seguridad de VYNDAQEL en pacientes después de un trasplante de órganos

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas:

Los datos de los ensayos clínicos reflejan la exposición de 377 pacientes con ATTR CM a 20 mg u 80 mg (administradas en cuatro cápsulas de 20 mg) de tafamidis meglumina diaria en un promedio de 24,5 meses (entre el día 1 y los 111 meses). La población incluyó pacientes adultos diagnosticados con ATTR CM, la mayoría (aproximadamente el 90%) de estos pacientes tenían un periodo inicial de Clase II o Clase III según la clasificación de NYHA (Asociación de Cardiología de Nueva York). La edad promedio fue de aproximadamente 75 años (entre 46 años y 91 años de edad); una mayoría eran hombres (>90%), y aproximadamente el 82% eran caucásicos.

Se evaluaron los eventos adversos en los ensayos clínicos de ATTR CM con VYNDAQEL en un ensayo controlado con placebo de 30 meses en pacientes diagnosticados con ATTR CM (consulte la Sección 5.1). La frecuencia de los eventos adversos en pacientes tratados con tafamidis meglumina de 20 mg u 80 mg fue similar y comparable a la de los pacientes tratados con placebo. No se detectaron eventos adversos como una reacción adversa al medicamento relacionada con la administración de VYNDAQEL en esta población.

Una proporción menor de pacientes tratados con VYNDAQEL comparado con los pacientes tratados con placebo suspendió el tratamiento debido a un evento adverso en el ensayo clínico controlado con placebo de 30 meses en pacientes diagnosticados con ATTR CM [40 (22,7%), 16 (18,2%), y 51 (28,8%) de tafamidis meglumina de 80 mg (administrados como cuatro cápsulas de 20 mg), tafamidis meglumina de 20 mg, y grupos placebo, respectivamente].

Interacciones:

En un estudio clínico con voluntarios sanos, el tafamidis no indujo ni inhibió la enzima P450 del citocromo CYP3A4.

Los datos in vitro también indicaron que tafamidis no inhibe significativamente las enzimas P450 del citocromo CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ni CYP2D6. Además, tafamidis no indujo el CYP1A2, pero sí indujo el CYP2B6 in vitro, sin embargo basándose en los resultados de inducción clínicos negativos del CYP3A4, se puede decir que la probabilidad de la inducción clínica del CYP2B6 es baja.

Los estudios in vitro indican que es poco probable que tafamidis provoque las interacciones medicamentosas en concentraciones clínicamente relevantes con sustratos de UDP glucuronosiltransferasas (UGT) de manera sistemática. Tafamidis puede inhibir las actividades intestinales de UGT1A1.

Tafamidis demostró tener un bajo potencial como inhibidor de la proteína asociada a la resistencia a múltiples fármacos (MDR1) (también conocida como glucoproteína P; P gp) de manera sistemática y en el tubo digestivo (TD), transportador 2 de cationes orgánicos (OCT2),

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



transportador 1 de extrusión de toxinas y múltiples fármacos (MATE1) y MATE2K, polipéptido 1B1 de transporte de aniones orgánicos (OATP1B1) y OATP1B3 en concentraciones clínicamente relevantes.

Tafamidis tiene el potencial de inhibir el flujo del transportador BCRP (proteína de resistencia del cáncer de mama) y puede aumentar la exposición sistemática de los sustratos de este transportador (como el metotrexato, rosuvastatin, imatinib) al consumir una dosis diaria de tafamidis meglumina de 20 mg, una dosis diaria de tafamidis meglumina de 80 mg o una dosis diaria de tafamidis de 61 mg.

Tafamidis podría tener el potencial de inhibir el transportador 1 de aniones orgánicos (OAT1) y el OAT3 y puede provocar interacciones fármaco-fármaco con los sustratos de estos transportadores (como medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, bumetanida, furosemida, lamivudina, metotrexato, oseltamivir, tenofovir, ganciclovir, adefovir, cidofovir, zidovudina, zalcitabina). Sin embargo, se realizaron las evaluaciones de riesgo adicional con base en el valor R ($ABC_i/Adicional = 1 + (C_{máx,u}/K_i)$) y se determinó que los cambios máximos previstos en ABC de los sustratos de OAT1 y OAT3 eran menores que el 1,25 para la dosis diaria de tafamidis meglumina de 20 mg, la dosis diaria de tafamidis meglumina de 80 mg y la dosis diaria de tafamidis meglumina de 61 mg, por lo tanto, no se espera que la inhibición de los transportadores de OAT1 o OAT3 mediante tafamidis provoque interacciones clínicamente significativas.

No se han realizado estudios de interacción que evalúen el efecto de otros medicamentos en tafamidis.

Alteraciones en las pruebas de laboratorio

Tafamidis puede disminuir las concentraciones séricas de la tiroxina total, sin un acompañamiento del cambio en la tiroxina libre (T4) o la hormona estimulante de la tiroides (TSH). Es posible que esta observación en los valores totales de tiroxina sea el resultado de la unión reducida de tiroxina o el reemplazo de transtiretina (TTR) debido a la alta afinidad de unión que tiene tafamidis con el receptor de la tiroxina de TTR. No se observaron hallazgos clínicos correspondientes que sean coherentes con la disfunción tiroidea.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Miocardopatía amiloidea por transtiretina (ATTR CM)

La dosis recomendada de VYNDAQEL es de tafamidis de 61 mg diarios por vía oral (consulte la Sección 5.1). VYNDAQEL se puede tomar con o sin alimentos.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Una sola cápsula de tafamidis 61 mg es bioequivalente a la tafamidis meglumina 80 mg (cuatro cápsulas de tafamidis meglumina de 20 mg) y no se puede intercambiar sobre la base de un mg.

Poblaciones especiales

Pacientes Pediátricos

VYNDAQEL no se debe prescribir en la población pediátrica, ya que la amiloidosis por transtiretina no es una enfermedad presente en esta población.

Ancianos

No es necesario ajustar la posología en los pacientes de la tercera edad (≥ 65 años) (consulte Sección 5.2).

Deterioro renal o hepático

No es necesario ajustar la dosis para los pacientes con deterioro renal o deterioro hepático leve a moderado. VYNDAQEL no se ha estudiado en pacientes con deterioro hepático severo.

Método de administración

Administración oral.

La cápsula debe tragarse por completo y no debe aplastarse ni cortarse. VYNDAQEL se puede tomar con o sin alimentos.

Si no se tomó una dosis, el paciente debe tomarla apenas recuerde que debía hacerlo. Si casi es tiempo de la próxima dosis, el paciente debe ignorar la dosis que se saltó y tomar la próxima dosis en el momento programado de manera regular. No se debe duplicar la dosis.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto Versión CDSv7.0 de 07 de Febrero de 2019_v1.0
- Información para Prescribir Versión CDSv7.0 de 07 de Febrero de 2019_v1.0

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora solicita que a luz de los estudios presentados para la nueva indicación cardiomiopatía hereditaria o de tipo natural (wild type) para reducir la mortalidad por cualquier causa y las hospitalizaciones por eventos cardiovasculares, el interesado debe discriminar los resultados de eficacia con las

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



dosis de 20 y 80 mg, toda vez que los estudios comparan el conjunto de pacientes que recibieron 20 y 80 mg con los que recibieron placebo, sin presentar las comparaciones entre los que recibieron 20 y 80 mg para determinar cual es la dosis optima para estos pacientes en la nueva indicación solicitada.

Así mismo, debe explicar los resultados desfavorables en los pacientes con clase funcional III de la clasificación New York.

3.1.6.2. ECLAMP

Expediente : 20163980
Radicado : 20191102558
Fecha : 30/05/2019
Interesado : Procaps S.A.

Composición: Cada tableta contiene 150 mg de Acido Acetilsalicílico

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:
Prevención de preeclampsia

Contraindicaciones:

No administrar en caso de:

- Ulcera gastroduodenal activa, crónica o recurrente; molestias gástricas de repetición.
- Antecedentes de hemorragia o perforación gástrica tras el tratamiento con ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios no esteroideos.
- Asma.
- Hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico o a cualquiera de los componentes de esta especialidad, a otros salicilatos, a antiinflamatorios no esteroideos o a la tartrazina (reacción cruzada).
- Enfermedades que cursen con trastornos de la coagulación, principalmente hemofilia o hipoprotrombinemia.
- Insuficiencia renal o hepática grave.
- Pacientes con pólipos nasales asociados a asma que sean inducidos o exacerbados por el ácido acetilsalicílico.
- Niños menores de 16 años con procesos febriles, gripe o varicela, ya que en estos casos la ingesta de ácido acetilsalicílico se ha asociado con la aparición del Síndrome de Reye.
- Tercer trimestre del embarazo
- Insuficiencia cardiaca grave no controlada
- Tratamiento concomitante con metotrexato con dosis > 15 mg/semana.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones y advertencias:

Debe evitarse la administración de ácido acetilsalicílico antes o después de una extracción dental o intervención quirúrgica, siendo conveniente suspender su administración una semana antes de dichas intervenciones.

El tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos se asocia con la aparición de hemorragia, ulceración y perforación del tramo digestivo alto. Estos episodios pueden aparecer en cualquier momento a lo largo del tratamiento, sin síntomas previos y en pacientes sin antecedentes de trastornos gástricos. El riesgo aumenta con la dosis, en pacientes ancianos y en pacientes con antecedentes de úlcera gástrica, especialmente si se complicó con hemorragia o perforación. Se debe advertir de estos riesgos a los pacientes, instruyéndoles de que acudan a su médico en caso de aparición de melenas, hematemesis, astenia acusada o cualquier otro signo o síntoma sugerente de hemorragia gástrica. Si aparece cualquiera de estos episodios, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente.

Siempre que sea posible deberá evitarse el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan aumentar el riesgo de hemorragias, especialmente digestivas altas, tales como corticoides, antiinflamatorios no esteroideos, antidepresivos del tipo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes. En el caso de que se juzgue necesario el tratamiento concomitante, éste deberá realizarse con precaución, advirtiendo al paciente de posibles signos y síntomas (melenas, hematemesis, hipotensión, sudoración fría, dolor abdominal, mareos) así como la necesidad de interrumpir el tratamiento y acudir inmediatamente al médico.

Se han notificado muy raramente reacciones cutáneas graves en asociación con el uso de AINEs, algunas de ellas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Los pacientes parecen tener un mayor riesgo de estas reacciones al principio del tratamiento, el inicio de la reacción se produce en la mayoría de los casos en el primer mes de tratamiento. Debe interrumpirse la administración de ácido acetilsalicílico si se produce erupción cutánea, lesiones mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Pacientes con insuficiencia renal o perfusión cardiovascular reducida: el ácido acetilsalicílico puede aumentar aún más el riesgo de función renal deteriorada o de insuficiencia renal aguda.

Pacientes con insuficiencia hepática.

El ácido acetilsalicílico reduce la excreción de ácido úrico; que puede desencadenar ataques de gota en pacientes que tienden a tener una baja excreción de ácido úrico. En dosis antirreumáticas el ácido acetilsalicílico tiene un efecto uricosúrico.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Además, este medicamento deberá administrarse bajo estrecha supervisión médica en caso de:

- Hipersensibilidad a otros antiinflamatorios / antirreumáticos, en estos pacientes el ácido acetil salicílico puede inducir broncoespasmos y ataques asmáticos u otras reacciones de hipersensibilidad
- Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
- Urticaria
- Rinitis
- Hipertensión arterial

Reacciones adversas:

Los efectos adversos del ácido acetilsalicílico son, en general, infrecuentes, aunque importantes en algunos casos. En la mayor parte de los casos, los efectos adversos son una prolongación de la acción farmacológica y afectan principalmente al aparato digestivo. El 5-7% de los pacientes experimenta algún tipo de efecto adverso.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia:

Frecuentes ($>1/100$ a $<1/10$)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: - hipoprotrombinemia (con dosis altas).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: - espasmo bronquial paroxístico, disnea grave, rinitis.

Trastornos gastrointestinales: - úlcera gástrica, úlcera duodenal, hemorragia gastrointestinal (melenas, hematemesis), dolor abdominal, dispepsia, náuseas, vómitos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: - urticaria, erupciones cutáneas, angioedema.

Poco frecuentes ($>1/1.000$ a $<1/100$)

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: síndrome de Reye (en menores de 16 años con procesos febriles, gripe o varicela). Trastornos hepato biliares: - hepatitis (particularmente en pacientes con artritis juvenil).

Frecuencia no conocida

Hemorragia incluyendo hemorragias graves (ej. Hemorragia cerebral)

Con dosis superiores a las de este preparado en tratamientos prolongados pueden aparecer:

- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: cefalea
- Trastornos del sistema nervioso: mareos
- Trastornos psiquiátricos: confusión

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Trastornos del oído y del laberinto: tinnitus, sordera
- Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: sudoración
- Trastornos renales y urinarios: insuficiencia renal y nefritis intersticial aguda.

El tratamiento debe ser suspendido inmediatamente en el caso de que el paciente experimente algún tipo de sordera, tinnitus o mareos.

Trastornos del sistema inmunológico: En pacientes con historia de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico y a otros antiinflamatorios no esteroideos pueden producirse reacciones anafilácticas o anafilactoides (incluyendo asma por ASA o enfermedad respiratoria exacerbada por ASA, angioedema). Esto también podría suceder en pacientes que no han demostrado previamente hipersensibilidad a estos fármacos.

Trastornos del sistema nervioso: Hemorragia cerebral e intracraneal. Mareos, dolor de cabeza.

Trastornos cardíacos: Edema, hipertensión y fallo cardíaco.

Trastornos vasculares: Sangrado, incluyendo hemorragia grave (hemorragia cerebral y hemorragia gastrointestinal) y tendencia hemorrágica (epistaxis, sangrado de las encías, púrpura, etc.) con hemorragia prolongada, hemorragia posterior al procedimiento.

Trastornos gastrointestinales: Diarrea, flatulencia, exacerbación de la colitis y enfermedad de Crohn y gastritis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Interacciones:

Otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): la administración simultánea de varios AINEs puede incrementar el riesgo de úlceras y de hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico. No se debe administrar concomitantemente ácido acetilsalicílico con otros AINEs. Datos experimentales sugieren que ibuprofeno puede inhibir el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma concomitante. Sin embargo, las limitaciones de estos datos y las incertidumbres relacionadas con la extrapolación de los datos ex vivo con la situación clínica implica que no puede llegarse a conclusiones firmes sobre el uso habitual de ibuprofeno y se considera que es probable que no haya un efecto clínicamente relevante con el uso ocasional de ibuprofeno.

Corticoides: la administración simultánea de ácido acetilsalicílico con corticoides puede incrementar el riesgo de úlceras y de hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico, por lo que no se recomienda su administración concomitante.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Diuréticos: los AINEs pueden ocasionar un fallo renal agudo, especialmente en pacientes deshidratados. En caso de que se administren de forma simultánea ácido acetilsalicílico y un diurético, es preciso asegurar una hidratación correcta del paciente y monitorizar la función renal al iniciar el tratamiento.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: su administración simultánea aumenta el riesgo de hemorragia en general y digestiva alta en particular, por lo que deben evitarse en lo posible su uso concomitante.

Anticoagulantes orales: su administración simultánea aumenta el riesgo de hemorragia, por lo que no se recomienda. Si resulta imposible evitar una asociación de este tipo, se requiere una monitorización cuidadosa del INR (International Normalized Ratio).

Trombolíticos y antiagregantes plaquetarios: su administración simultánea aumenta el riesgo de hemorragia, por lo que no se recomienda.

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina II: los AINEs y antagonistas de la angiotensina II ejercen un efecto sinérgico en la reducción de la filtración glomerular, que puede ser exacerbado en caso de alteración de la función renal. La administración de esta combinación a pacientes ancianos o deshidratados puede llevar a un fallo renal agudo por acción directa sobre la filtración glomerular. Se recomienda una monitorización de la función renal al iniciar el tratamiento, así como una hidratación regular del paciente. Además, esta combinación puede reducir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA y de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, debido a la inhibición de prostaglandinas con efecto vasodilatador.

Otros antihipertensivos (β -bloqueantes): el tratamiento con AINEs puede disminuir el efecto antihipertensivo de los β -bloqueantes debido a una inhibición de las prostaglandinas con efecto vasodilatador.

Insulina y sulfonilureas: la administración concomitante del ácido acetilsalicílico con insulina y sulfonilureas aumenta el efecto hipoglucemiantes de estas últimas.

Ciclosporina: los AINEs pueden aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina debido a efectos mediados por las prostaglandinas renales. Se recomienda una monitorización cuidadosa de la función renal, especialmente en pacientes ancianos.

Vancomicina: el ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de ototoxicidad de la vancomicina.

Interferón α : el ácido acetilsalicílico disminuye la actividad del interferón- α .

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Alcohol: la administración conjunta de alcohol con ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de hemorragia digestiva.

Litio: se ha demostrado que los AINEs disminuyen la excreción de litio, aumentando los niveles de litio en sangre, que pueden alcanzar valores tóxicos. No se recomienda el uso concomitante de litio y AINEs. Las concentraciones de litio en sangre deben ser cuidadosamente monitorizadas durante el inicio, ajuste y suspensión del tratamiento con ácido acetilsalicílico, en caso de que esta combinación sea necesaria.

Metotrexato: los AINEs disminuyen la secreción tubular de metotrexato incrementando las concentraciones plasmáticas del mismo y por tanto su toxicidad. Por esta razón no se recomienda el uso concomitante con AINEs en pacientes tratados con altas dosis de metotrexato. También deberá tenerse en cuenta el riesgo de interacción entre el metotrexato y los AINEs en pacientes sometidos a bajas dosis de metotrexato, especialmente aquellos con la función renal alterada. En casos en que sea necesario el tratamiento combinado debería monitorizarse el hemograma y la función renal, especialmente los primeros días de tratamiento.

Uricosúricos: la administración conjunta de ácido acetilsalicílico y uricosúricos además de una disminución del efecto de estos últimos produce una disminución de la excreción del ácido acetilsalicílico alcanzándose niveles plasmáticos más altos.

Antiácidos: los antiácidos pueden aumentar la excreción renal de los salicilatos por alcalinización de la orina.

Digoxina: los AINEs incrementan los niveles plasmáticos de digoxina que pueden alcanzar valores tóxicos. No se recomienda el uso concomitante de digoxina y AINEs. En caso de que su administración simultánea sea necesaria, deben de monitorizarse los niveles plasmáticos de digoxina durante el inicio, ajuste y suspensión del tratamiento con ácido acetilsalicílico.

Barbitúricos: el ácido acetilsalicílico aumenta las concentraciones plasmáticas de los barbitúricos.

Zidovudina: el ácido acetilsalicílico puede aumentar las concentraciones plasmáticas de zidovudina al inhibir de forma competitiva la glucuronidación o directamente inhibiendo el metabolismo microsomal hepático. Se debe prestar especial atención a las posibles interacciones medicamentosas antes de utilizar ácido acetilsalicílico, particularmente en tratamiento crónico, combinado con zidovudina.

Ácido valproico: la administración conjunta de ácido acetilsalicílico y ácido valproico produce una disminución de la unión a proteínas plasmáticas y una inhibición del metabolismo de ácido valproico.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Fenitoína: el ácido acetilsalicílico puede incrementar los niveles plasmáticos de fenitoína.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:
75 a 150 mg/día, según criterio médico.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

Evaluación farmacológica de la nueva concentración

CONCEPTO: Analizada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora solicita al interesado precisar en la indicación cuales mujeres se pueden beneficiar del medicamento y en que periodo del embarazo se recomienda su administración. Así mismo, debe presentar las razones para recomendar una dosis de 150 mg/día en lugar de dosis menores que han demostrado ser igual de eficaces.

La Sala recomienda que en advertencias mencione el riesgo de abrupcio de placenta. Además, que el interesado allegue información adicional sobre la asociación del ácido acetil salicílico y el desprendimiento de la placenta, ya que a lo largo de la documentación aportada por el interesado, la información al respecto es contradictoria.

3.1.6.3. FEXOFENADINA 90 MG + FENILEFRINA 25 MG TABLETAS

Expediente : 20155596
Radicado : 20181255014 / 20191107038
Fecha : 06/06/2019
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Concentración:

Cada tableta contiene 90 mg de Clorhidrato de Fexofenadina + 25 mg de Clorhidrato de Fenilefrina

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones:

Indicado para el manejo de síntomas asociados a rinitis alérgica tales como congestión nasal, estornudos, prurito nasal, lagrimeo y síntomas de congestión en garganta.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los componente de la formula
- Pacientes con tratamiento con inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO) o durante los 15 días posteriores a la terminación del tratamiento.
- Glaucoma de ángulo estrecho
- Pacientes con retención de orina
- Pacientes con Hipertiroidismo
- Hipertensión arterial
- Enfermedad coronaria

Precauciones y advertencias:

- No administrar durante el embarazo ni lactancia
- No administrar en menores de 12 años
- No administrar en pacientes con Hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, diabetes mellitus, hipertiroidismo, hipertrofia prostática insuficiencia renal e hiperreactividad da la efedrina.

Reacciones adversas:

Fexofenadina:

Cefalea >3 %

Nausea, Somnolencia, Vértigo 1-3 %

Fatigo, insomnio, nerviosismo 1%

Raros: eritmea prurito reacciones de hipersensibilidad.

Feliefrina:

Hipertension arterial, arritmias cardiacas, bradicardia

Nerviosismo, psicosis excitabilidad, insomnio

Midriasis dolor ocular.

Los fármacos simpaticomiméticos pueden presetnar eventos tales como cefalea temor, ansiedad, tensión

Difucultad para la micción

Colapso cardiovascular

Interacciones:

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Fenilefrina: Se encuentra contraindicado usar la fenilefrina con inhibidores de la MAO o durante los 15 días posteriores a la discontinuación del inhibidor de la MAO.

El efecto antihipertensivo de medicamentos como a metildopa, la mecamilamina, la reserpina se disminuye al usarse concomitantemente con fenilefrina. La administración concomitante de fenilefrina con fármacos simpaticomiméticos puede tener un efecto cardiovascular adicional, ya que se produce una estimulación del sistema nervioso central provocando colapso cardiovascular o convulsiones, acompañado de hipotensión principalmente en pacientes de edad avanzada.

Fexofenadina:

La administración de Fexofenadina posterior a la administración de un antiácido que contenga sales de hidróxido de magnesio o aluminio reduce su biodisponibilidad por lo que se aconseja dejar pasar 2 horas entre ambas administraciones.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Hombres y Mujeres mayores de 18 años.
1 tableta cada 12 horas

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. 2019004311 emitido mediante Acta No. 06 de 2019 SEM numeral 3.1.6.3, allegando información respecto a la asociación y las concentraciones para la indicación solicitada, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y los argumentos presentados por el interesado a razón del Acta No. 06 de 2019 SEM, numeral 3.1.6.3., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia con la siguiente:

Composición:

Cada tableta contiene 90 mg de Clorhidrato de Fexofenadina + 25 mg de Clorhidrato de Fenilefrina

Forma farmacéutica: Tabletas

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Indicaciones:

Indicado para el manejo de síntomas asociados a rinitis alérgica tales como congestión nasal, estornudos, prurito nasal, lagrimeo y síntomas de congestión en garganta.

Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad a los componente de la formula**
- **Pacientes con tratamiento con inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO) o durante los 15 días posteriores a la terminación del tratamiento.**
- **Glaucoma de ángulo estrecho**
- **Pacientes con retención de orina**
- **Pacientes con Hipertiroidismo**
- **Hipertensión arterial**
- **Enfermedad coronaria**

Precauciones y advertencias:

- **No administrar durante el embarazo ni lactancia**
- **No administrar en menores de 12 años**
- **No administrar en pacientes con Hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, diabetes mellitus, hipertiroidismo, hipertrofia prostática insuficiencia renal e hiperreactividad da la efedrina.**

Reacciones adversas:

Fexofenadina:

Cefalea >3 %

Nausea, Somnolencia, Vértigo 1-3 %

Fatigo, insomnio, nerviosismo 1%

Raros: eritmea prurito reacciones de hipersensibilidad.

Feliefrina:

Hipertension arterial, arritmias cardiacas, bradicardia

Nerviosismo, psicosis excitabilidad, insomnio

Midriasis dolor ocular.

Los fármacos simpaticomiméticos pueden presenar eventos tales como cefalea temor, ansiedad, tensión

Difucultad para la micción

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Colapso cardiovascular

Interacciones:

Fenilefrina: Se encuentra contraindicado usar la fenilefrina con inhibidores de la MAO o durante los 15 días posteriores a la discontinuación del inhibidor de la MAO.

El efecto antihipertensivo de medicamentos como la metildopa, la mecamilamina, la reserpina se disminuye al usarse concomitantemente con fenilefrina. La administración concomitante de fenilefrina con fármacos simpaticomiméticos puede tener un efecto cardiovascular adicional, ya que se produce una estimulación del sistema nervioso central provocando colapso cardiovascular o convulsiones, acompañado de hipotensión principalmente en pacientes de edad avanzada.

Fexofenadina:

La administración de Fexofenadina posterior a la administración de un antiácido que contenga sales de hidróxido de magnesio o aluminio reduce su biodisponibilidad por lo que se aconseja dejar pasar 2 horas entre ambas administraciones.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Hombres y Mujeres mayores de 18 años.
1 tableta cada 12 horas

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 16.6.0.0.N10

Clorhidrato de Fexofenadina+Clorhidrato de Fenilefrina. 90 mg + 25 mg. Tableta

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

3.1.6.4. IBUPROFENO 4mg/ mL

Expediente : 20155743
Radicado : 20181008592
Fecha : 13/12/2018

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Interesado : B. Braun Melsungen A.G

Solicitud: El Grupo de Apoyo a la Sala Especializada de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora complementar el concepto emitido en el Acta 04 de 2019 numeral 3.1.6.5 y Acta 11 de 2019 numeral 3.1.6.3 de la información farmacológica

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora complementa el concepto del Acta No. 04 de 2019 SEM, numeral 3.1.6.5 y Acta No. 11 de 2019 SEM, numeral 3.1.6.3 en el sentido de indicar que la información farmacológica es la que se encuentra a continuación y no como aparece en las Actas mencionadas:

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

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

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

Contraindicaciones:

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

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass)**

Precauciones y advertencias:

Las reacciones adversas se pueden reducir al mínimo mediante la utilización de la dosis eficaz más baja durante el período de tiempo más breve que sea necesario para controlar los síntomas.

Se debe evitar el uso simultáneo de ibuprofeno y otros AINE, incluyendo los inhibidores selectivos de la cicloxigenasa-2 (coxibes).

La frecuencia de las reacciones adversas a los AINE aumenta en la población de edad avanzada, en especial, el riesgo de hemorragia y perforación gastrointestinal, que pueden ser mortales.

Riesgos gastrointestinales.

Se han notificado casos de hemorragia, ulceración o perforación GI, que pueden ser mortales, durante el tratamiento con todos los AINE, con la presencia o no de síntomas de alerta o antecedentes previos de acontecimientos GI graves.

El riesgo de hemorragia, ulceración o perforación GI es superior con el aumento de las dosis de los AINE en pacientes que tengan antecedentes de úlceras, en especial si están complicadas con hemorragia o perforación, así como en la población de edad avanzada. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis más baja disponible. Se debe considerar el tratamiento combinado con agentes protectores (p. ej., misoprostol o inhibidores de la bomba de protones) en estos pacientes, así como en aquellos pacientes que precisen el uso simultáneo de dosis bajas de ácido acetilsalicílico (AAS) o de otros fármacos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal.

Los pacientes que presenten antecedentes de una toxicidad GI, en especial la población de edad avanzada, deben notificar cualquier síntoma abdominal inusual que experimenten (especialmente hemorragia GI), sobre todo en las primeras fases del tratamiento.

Debe extremarse la precaución en pacientes que estén recibiendo medicamentos de forma simultánea que puedan aumentar el riesgo de ulceración o hemorragia, como corticoesteroides orales, anticoagulantes como warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o antiagregantes plaquetarios como ácido acetilsalicílico (AAS).

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

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración de AINE se debe efectuar con precaución en pacientes que presenten antecedentes de enfermedades gastrointestinales (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), ya que estos trastornos se pueden exacerbar.

Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares.

Los estudios clínicos sugieren que el uso de ibuprofeno, en especial con dosis elevadas (2400 mg/día), podría asociarse a un pequeño aumento del riesgo de padecer acontecimientos arteriotrombóticos (por ejemplo infarto de miocardio o ictus). En términos generales, los estudios epidemiológicos no sugieren que una dosis baja de ibuprofeno (p. ej. ≤ 1200 mg/día) esté relacionada con un aumento del riesgo de acontecimientos arteriotrombóticos.

Únicamente se debe tratar con ibuprofeno a pacientes que padezcan una hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva (clase II-III de la NYHA), cardiopatía isquémica establecida, arteriopatía periférica o enfermedad cerebrovascular, después de haberlo evaluado detenidamente, y se deben evitar las dosis elevadas. También se debe efectuar una valoración cuidadosa antes de iniciar el tratamiento prolongado en pacientes que presenten factores de riesgo de acontecimientos cardiovasculares (p. ej. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo), en especial si son necesarias dosis elevadas de ibuprofeno (2400 mg/día).

Reacciones cutáneas graves.

Se han notificado casos muy raros de reacciones cutáneas graves relacionadas con el uso de AINE, algunas de ellas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Parece que los pacientes tienen mayor riesgo de padecer estas reacciones al inicio del tratamiento; en la mayoría de los casos, su aparición ocurre durante el primer mes de tratamiento. Se debe suspender el tratamiento con Ibuprofeno a los primeros síntomas de erupción cutánea, lesiones mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Insuficiencia hepática o renal.

Ibuprofeno se debe emplear con precaución en pacientes que presenten antecedentes de hepatopatía o nefropatía y, en especial, durante el tratamiento simultáneo con diuréticos, ya que la inhibición de prostaglandinas puede provocar retención de líquidos e insuficiencia renal. Ibuprofeno se debe administrar a estos pacientes con la dosis más baja posible, y se debe supervisar periódicamente la función renal de los pacientes.

En caso de existir deshidratación, se debe garantizar una ingesta adecuada de líquidos. Debe extremarse la precaución en pacientes deshidratados, debido por ejemplo a diarrea, ya que la deshidratación podría suponer un factor desencadenante del desarrollo de una insuficiencia renal.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El uso periódico de analgésicos, en especial cuando se combinan distintos analgésicos, puede provocar daño renal, además del riesgo de una insuficiencia renal (nefropatía analgésica). Este riesgo es más elevado en los pacientes de edad avanzada y en pacientes con insuficiencia renal, fallo cardíaco, disfunción hepática o en aquellos que estén tomando diuréticos o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). Después de interrumpir el tratamiento con AINE, se suele restablecer la condición inicial del paciente.

Reacciones anafilactoides

Como práctica habitual durante una perfusión intravenosa, se recomienda la monitorización estrecha del paciente, en especial al inicio de la perfusión, para detectar cualquier reacción anafiláctica que pueda causar el principio activo o los excipientes.

Se han observado casos muy raros de reacciones de hipersensibilidad (p. ej. choque anafiláctico). El tratamiento se debe interrumpir al primer signo de reacción de hipersensibilidad tras la administración del medicamento, y se debe instaurar el tratamiento sintomático. El personal especializado debe tomar las medidas necesarias desde el punto de vista clínico para tratar los síntomas.

Trastornos respiratorios.

Es preciso extremar la precaución cuando se administre este fármaco a pacientes que padezcan o presenten antecedentes previos de asma bronquial, rinitis crónica o alergopatía, ya que se han notificado casos de broncoespasmo, urticaria o angioedema al administrar AINE a esta población de pacientes.

Efectos hemáticos.

Ibuprofeno puede inhibir temporalmente la función plaquetaria de la sangre (agregación trombocítica), lo que puede provocar un aumento del tiempo de sangrado y el riesgo de hemorragia.

Únicamente se debe utilizar Ibuprofeno, con precaución, en pacientes que estén recibiendo IECA para inhibir la agregación plaquetaria.

Por tanto, se debe vigilar estrechamente a los pacientes que padezcan trastornos de la coagulación o que vayan a someterse a una intervención quirúrgica. Cuando se use inmediatamente después de una cirugía mayor, se debe efectuar una supervisión médica especial.

Durante la administración prolongada de Ibuprofeno se deben comprobar periódicamente los parámetros hepáticos, la función renal y los recuentos sanguíneos.

El uso de Ibuprofeno en pacientes que padezcan un trastorno congénito del metabolismo de la porfirina (p. ej. porfiria intermitente aguda) debe realizarse

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



únicamente después de haber efectuado una valoración exhaustiva de la relación riesgo/beneficio.

El consumo concomitante de alcohol puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con el principio activo, en especial las relacionadas con el tubo digestivo o el sistema nervioso central.

Debe extremarse la precaución en pacientes que padezcan determinadas enfermedades que podrían empeorar:

- Que hayan experimentado reacciones alérgicas a otras sustancias, ya que el uso de este medicamento puede aumentar el riesgo de reacciones de hipersensibilidad.
- Que tengan alergia al polen, pólipos nasales o trastornos respiratorios obstructivos crónicos, ya que aumenta el riesgo de padecer reacciones alérgicas. Estas reacciones se pueden presentar como ataques de asma (también denominada asma analgésica), edema angioneurótico de Quincke o urticaria.

Meningitis aséptica.

Se han notificado algunos casos de meningitis aséptica en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) por el uso de Ibuprofeno. Aunque es más probable que se generen en pacientes con LES y enfermedades relacionadas del tejido conjuntivo, también se han notificado casos en pacientes sin enfermedad crónica subyacente. Esto debe considerarse al administrar el tratamiento.

Efectos oftálmicos.

Se han notificado casos de visión borrosa o disminución de la visión, escotoma y alteraciones de la visión cromática con el uso oral de Ibuprofeno. Si el paciente desarrolla estos trastornos, se debe suspender la administración de Ibuprofeno y remitir al paciente a examen oftalmológico que incluya pruebas del campo visual y de la visión cromática.

Otros.

El empleo prolongado de analgésicos puede provocar cefalea, que no debe tratarse con mayor dosis del fármaco.

Excepcionalmente la varicela puede provocar complicaciones graves de las infecciones cutáneas y de los tejidos blandos. Hasta la fecha no se puede descartar el efecto de los AINE en el empeoramiento de estas infecciones. En caso de varicela se recomienda evitar el uso de Ibuprofeno.

Los AINE pueden enmascarar los síntomas de infecciones concurrentes.

Interferencia con las pruebas analíticas.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Tiempo de coagulación (puede prolongarse durante 1 día tras la interrupción del tratamiento) - Concentración sanguínea de glucosa (puede disminuir) - Depuración de creatinina (puede disminuir)
- Hematocrito o hemoglobina (pueden disminuir)
- Concentraciones sanguíneas de nitrógeno ureico y concentración sérica de creatinina y potasio (pueden aumentar)
- En pruebas de la función hepática: aumento de los valores de transaminasas

Precauciones sobre los excipientes.

Este medicamento contiene 358 mg de sodio por frasco (910 mg de cloruro sódico) por frasco, equivalente al 17,9% de la cantidad máxima diaria recomendada por la OMS de 2 g de sodio para adultos.

Reacciones adversas

Para evaluar los efectos adversos, se han considerado las siguientes frecuencias como referencia:

Poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$

Raras: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$

Muy raras: $1/10.000$

Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Los efectos adversos observados con mayor frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Se pueden producir úlceras pépticas, perforación o hemorragia gastrointestinal, en algunos casos mortales, especialmente en los pacientes de edad avanzada. Se han notificado tras la administración casos de náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerosa, exacerbación de la colitis y de la enfermedad de Crohn. Se ha observado gastritis con menor frecuencia. Cabe destacar que el riesgo de padecer hemorragia gastrointestinal es dependiente del intervalo de dosis y de la duración del tratamiento.

Se han notificado casos muy raros de reacciones de hipersensibilidad graves (lo que incluye reacciones en el lugar de la perfusión y choque anafiláctico) y reacciones adversas cutáneas graves, como reacciones ampollosas que incluyen síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), eritema multiforme y alopecia.

También se han descrito casos de exacerbación de inflamaciones relacionadas con infecciones (p. ej. desarrollo de fascitis necrosante), concurrente con el uso de antiinflamatorios no esteroideos. Es posible que esto esté relacionado con el mecanismo de acción del antiinflamatorio no esteroideo.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante una infección por el virus de la varicela se puede producir fotosensibilidad, vasculitis alérgica y en casos excepcionales, infecciones cutáneas graves y complicaciones en los tejidos blandos.

Se han notificado casos de edema, hipertensión e insuficiencia cardíaca, relacionados con el uso de AINE.

Los estudios clínicos sugieren que el uso de ibuprofeno, en especial con dosis elevadas (2400 mg/día), podría asociarse a un pequeño aumento del riesgo de padecer acontecimientos arteriotrombóticos (por ejemplo infarto de miocardio o ictus).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Interacciones:

Otros AINE, incluidos los inhibidores de la COX-2 y los salicilatos

Como consecuencia de los efectos sinérgicos, la administración simultánea de dos o más AINE puede aumentar el riesgo de úlceras y hemorragias gastrointestinales. Por tanto, se debe evitar la administración conjunta de ibuprofeno y otros AINE.

Por lo general, no se recomienda la administración simultánea de Ibuprofeno y Ácido Acetilsalicílico debido a la posibilidad de que se produzca un aumento de los efectos adversos. Los datos experimentales sugieren que el Ibuprofeno podría inhibir de forma competitiva el efecto de dosis bajas de Ácido Acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma simultánea. Aunque existe cierta incertidumbre sobre la extrapolación de estos datos a la situación clínica, no se puede descartar la posibilidad de que el uso periódico y prolongado de Ibuprofeno pueda reducir el efecto cardioprotector de las dosis bajas de Ácido Acetilsalicílico. No se considera probable que el uso ocasional de Ibuprofeno pueda provocar efectos importantes desde el punto de vista clínico.

Litio.

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

Glucósidos cardiotónicos (digoxina).



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

Fenitoína

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

Antihipertensores (diuréticos, IECA, antagonistas de los receptores adrenérgicos β y antagonistas de la angiotensina II.

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

La administración simultánea de Ibuprofeno e IECA puede provocar hiperpotasemia.

Diuréticos ahorradores de potasio.

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

Captopril.

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

Corticosteroides.

Aumento del riesgo de ulceración o hemorragia gastrointestinales.

Antiagregantes plaquetarios (p. ej., clopidogrel y ticlopidina) e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

Aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal. No se deben combinar los AINE con ticlopidina, dado el riesgo de un efecto aditivo de la inhibición de la función plaquetaria.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Metotrexato.

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

Ciclosporina.

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

Anticoagulantes.

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

Sulfonilureas.

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

Tacrolímús.

Riesgo elevado de nefrotoxicidad.

Zidovudina.

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

Probenecid y sulfinpirazona

Los medicamentos que contienen probenecid o sulfinpirazona pueden retrasar la excreción de Ibuprofeno.

Quinolonas.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Inhibidores de la CYP2C9.

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

Mifepristona.

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

Alcohol.

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

Aminoglucósidos.

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

Extractos de plantas.

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

Dosificación y Grupo etario:

Las reacciones adversas se pueden reducir al mínimo mediante la utilización de la dosis eficaz más baja durante el período de tiempo más breve necesario para controlar los síntomas.

El uso se debe limitar a aquellos casos en los que la administración oral no sea adecuada. Los pacientes deben cambiar al tratamiento por vía oral en cuanto sea posible.

Este medicamento está indicado únicamente en el tratamiento agudo a corto plazo y no debe emplearse durante más de 3 días.

-

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para reducir al mínimo el riesgo de padecer posibles reacciones adversas de tipo renal, se debe mantener una hidratación adecuada del paciente.

Adultos

La dosis recomendada es de 400 mg de ibuprofeno, cada 6-8 horas, según necesidad. La dosis máxima diaria recomendada es de 2400 mg y no se debe sobrepasar.

Pacientes de edad avanzada

Al igual que con todos los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), cuando se trate a pacientes de edad avanzada se deben extremar las precauciones, ya que esta población de pacientes suele tener mayor predisposición a padecer efectos adversos, mayor probabilidad de padecer disfunción renal, hepática y cardiovascular, y de recibir otros medicamentos simultáneamente. En especial, se recomienda administrar la dosis eficaz más baja durante el período de tiempo más breve que sea necesario para controlar los síntomas en esta población de pacientes. Se debe revisar el tratamiento periódicamente, y este se debe suspender si no se observa ningún beneficio o se produce una intolerancia.

Insuficiencia renal

Cuando se emplean AINE en pacientes con insuficiencia renal, se debe extremar la precaución. En el caso de pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, la dosis inicial se debe reducir y se debe mantener lo más baja posible durante el período de tiempo más breve que sea necesario para controlar los síntomas, y se debe supervisar la función renal. Este medicamento está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

Cuando se emplean AINE en esta población de pacientes, se debe extremar la precaución, aunque no se han observado diferencias en el perfil farmacocinético. Los pacientes con una insuficiencia hepática leve o moderada deben comenzar el tratamiento con dosis reducidas, y la dosis se debe mantener lo más baja posible durante el período de tiempo más breve que sea necesario, además de supervisar estrechamente a los pacientes. Este medicamento está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica

Este medicamento no se debe utilizar en niños y adolescentes. El uso de Ibuprofeno no se ha estudiado en esta población y por tanto no se ha establecido su seguridad y eficacia.

Forma de administración

Vía intravenosa.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Ibuprofeno está sujeto a prescripción médica y únicamente se debe administrar por profesionales sanitarios cualificados y en un ambiente en el que se disponga del equipo médico adecuado.

La solución se debe administrar mediante perfusión intravenosa durante un período de 30 minutos.

Norma farmacológica: 19.4.0.0.N10
Ibuprofeno. Solución inyectable. 4mg/1mL

Forma farmacéutica:

Condición de venta: Con fórmula médica de uso intrahospitalario.

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

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

3.1.6.5. SLINDA

Expediente : 20142146
Radicado : 20181048753 / 20181150090 / 20191047940
Fecha : 15/03/2019
Interesado : Exeltis SAS

Composición: Cada tableta contiene 4 mg de Drospirenona

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:
Anticoncepción oral.

Contraindicaciones:

No se deben utilizar anticonceptivos con progestágeno solo, como Slinda, en las siguientes condiciones. Si cualquiera de estos cuadros aparece por primera vez durante el uso de Slinda, se debe suspender inmediatamente el tratamiento.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Trastorno tromboembólico venoso activo
- Enfermedad arterial y cardiovascular actual o en el pasado (p. ej. infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, cardiopatía isquémica)
- Diabetes mellitus con síntomas vasculares
- Presencia o antecedentes de enfermedad hepática grave, siempre que los valores de las pruebas de función hepática no se hayan normalizado
- Insuficiencia renal grave o fallo renal agudo
- Insuficiencia suprarrenal
- Existencia o sospecha de neoplasias malignas sensibles a los esteroides sexuales
- Hemorragia vaginal no diagnosticada antes del tratamiento
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos

Precauciones y advertencias:

Si alguna de las afecciones o factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, se deben sopesar en cada caso concreto los beneficios del empleo de Slinda frente a los posibles riesgos para cada mujer, y comentar estos aspectos con la mujer antes de que decida comenzar a tomar Slinda. Si alguna de estas afecciones se agrava o agudiza o aparece por primera vez, la mujer debe comunicárselo a su médico. El médico deberá decidir entonces si se debe suspender la administración de Slinda.

Hiperpotasemia

La drospirenona es un antagonista de la aldosterona con propiedades ahorradoras de potasio. En la mayoría de los casos no es de esperar un aumento de los niveles de potasio. No obstante, se recomienda monitorizar el potasio sérico durante el primer ciclo de tratamiento en pacientes que presenten insuficiencia renal y niveles séricos de potasio previos al tratamiento en la zona alta de los valores de referencia y durante el uso concomitante de medicamentos que aumenten el potasio.

De los estudios epidemiológicos se desprenden pocas evidencias de una asociación entre los anticonceptivos con progestágeno solo y un mayor riesgo de infarto de miocardio o tromboembolismo cerebral. Por el contrario, el riesgo de acontecimientos cardiovasculares y cerebrales está relacionado con el aumento de la edad, la hipertensión y el tabaquismo. En mujeres con hipertensión, el riesgo de accidente cerebrovascular puede verse ligeramente aumentado con anticonceptivos de progestágeno solo.

Aunque no es estadísticamente significativo, algunos estudios indican que puede haber un riesgo ligeramente mayor de tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar) asociado con el uso de anticonceptivos con progestágeno solo. Los factores de riesgo generalmente reconocidos para el tromboembolismo venoso (TEV) incluyen antecedentes personales o familiares (TEV en un hermano o padre/madre a una edad relativamente temprana), la edad, obesidad, inmovilización prolongada, cirugía mayor o trauma mayor.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El mayor riesgo de tromboembolismo en el puerperio debe ser considerado y las mujeres con antecedentes de tromboembolismo deben ser conscientes de la posibilidad de recurrencia.

El tratamiento debe suspenderse de inmediato si hay síntomas de un acontecimiento trombótico arterial o venoso o si se sospecha de ello, y debe considerarse la interrupción de Slinda en caso de inmovilización prolongada debida a cirugía o enfermedad.

Metabolismo óseo

El tratamiento con Slinda conduce a la disminución de los niveles séricos de estradiol, a un nivel correspondiente a la fase folicular temprana. Actualmente se desconoce si la disminución en los niveles séricos de estradiol puede tener un efecto clínicamente relevante sobre la densidad mineral ósea. La pérdida de densidad mineral ósea es especialmente preocupante durante la adolescencia y la adultez temprana, un período crítico de acumulación ósea. Se desconoce si la disminución de la densidad mineral ósea en esta población reducirá la masa ósea máxima y aumentará el riesgo de fractura en la vida posterior. Por lo tanto, el médico tratante debe ponderar los beneficios de Slinda contra los posibles riesgos para cada paciente, teniendo en cuenta también la presencia de factores de riesgo significativos para la osteoporosis

Cáncer de mama

En un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos se observó que existe un ligero aumento del riesgo relativo ($RR = 1,24$) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que están tomando anticonceptivos orales (AO), usando principalmente anticonceptivos de estrógeno y progestágeno. Este aumento del riesgo desaparece gradualmente en los 10 años siguientes a la suspensión de los anticonceptivos orales combinados (AOC). Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el aumento de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias, que toman AOC en el momento actual o que los han tomado recientemente, es pequeño en relación con el riesgo total de cáncer de mama. El riesgo de padecer cáncer de mama entre las usuarias de anticonceptivos con progestágeno solo es posiblemente de similar magnitud al asociado a anticonceptivos orales combinados. Sin embargo, para los anticonceptivos con progestágeno solo la evidencia está basada en poblaciones mucho menores de usuarias y, por lo tanto, menos concluyente que la basada en usuarias de AOC. Estos estudios no aportan evidencias sobre las causas. El patrón observado de aumento del riesgo puede deberse a que el diagnóstico de cáncer de mama es más precoz en usuarias de AO, a los efectos biológicos de los AO o a una combinación de ambos factores. Los cánceres de mama diagnosticados en mujeres que han utilizado un AO en alguna ocasión suelen estar menos avanzados, desde el punto de vista clínico, que los diagnosticados en quienes nunca los han tomado.

Tumores

En raros casos, se han notificado tumores hepáticos benignos, y aún más raramente malignos, en usuarias de sustancias hormonales. En casos aislados, estos tumores han dado lugar a hemorragias intraabdominales con riesgo vital. Debe considerarse la posibilidad de

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



que exista un tumor hepático en el diagnóstico diferencial de mujeres que toman AOC y que presentan dolor intenso en abdomen superior, aumento de tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal.

Embarazo ectópico

La protección frente al embarazo ectópico con los anticonceptivos con progestágeno solo tradicionales no es tan alta como con los anticonceptivos orales combinados, lo que ha sido asociado a la presencia de ovulaciones más frecuentes durante la utilización de anticonceptivos con progestágeno solo. A pesar del hecho que Slinda inhibe la ovulación de forma continua, debe tenerse en cuenta la posibilidad de un embarazo ectópico al realizar el diagnóstico diferencial si la mujer presenta amenorrea o dolor abdominal.

Función hepática

Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden requerir la suspensión del uso de Slinda hasta que los marcadores de la función hepática retornen a valores normales. Si esto ocurre, la paciente debe remitirse a un especialista para que sea examinada y aconsejada.

Diabetes

Aunque los progestágenos pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no existe evidencia de que sea necesario alterar el régimen terapéutico en diabéticas que usan anticonceptivos con progestágeno solo, como Slinda. En cualquier caso, las mujeres diabéticas deben ser vigiladas cuidadosamente, en especial durante los primeros meses de uso.

Otras afecciones

Si se desarrolla una hipertensión mantenida durante la administración de Slinda, o si un aumento significativo en la presión arterial no responde adecuadamente al tratamiento antihipertensivo, debe considerarse la interrupción del tratamiento con Slinda.

Como no puede excluirse un efecto biológico de los progestágenos sobre el cáncer hepático, debería realizarse una evaluación beneficio/riesgo individual en las mujeres con cáncer hepático si Slinda se considera para la anticoncepción oral en estas mujeres.

Como con cualquier otro anticonceptivo hormonal, ocasionalmente se puede producir cloasma, especialmente en las mujeres con antecedentes de cloasma durante el embarazo. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras estén tomando Slinda.

Se ha informado que las siguientes afecciones pueden aparecer o empeorar tanto durante el embarazo como durante el uso de esteroides sexuales, pero la evidencia de su asociación con el uso de progestágenos no es concluyente: ictericia y/o prurito relacionados con colestasis, cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



urémico, corea de Sydenham, herpes gravídico, pérdida de la audición relacionada con la otosclerosis y angioedema hereditario.

Los comprimidos activos de color blanco contienen 17,50 mg de lactosa anhidra por comprimido y los comprimidos de placebo verdes, 55,50 mg de lactosa monohidrato. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Exploración/consulta médica

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con Slinda, se debe realizar una anamnesis completa (incluidos los antecedentes familiares) y descartarse un posible embarazo. Se debe medir la presión arterial y realizar una exploración física, guiada por las contraindicaciones y las y por las advertencias

También se debe indicar a la mujer que lea cuidadosamente el prospecto y siga las instrucciones allí descritas. La frecuencia y la naturaleza de las exploraciones deben basarse en las directrices clínicas establecidas y se adaptarán a cada mujer en particular.

Debe advertirse a las mujeres que los anticonceptivos orales no protegen frente a la infección por VIH (SIDA) ni frente a otras enfermedades de transmisión sexual.

Cambios en el patrón de la hemorragia menstrual

Durante el uso de Slinda, pueden producirse trastornos de sangrado. Si la hemorragia es muy frecuente e irregular, se debe considerar otro método anticonceptivo. Si los síntomas persisten, debe descartarse una causa orgánica.

El manejo de la amenorrea durante el tratamiento depende de si los comprimidos se tomaron de acuerdo con las instrucciones y puede incluir una prueba de embarazo.

El tratamiento debe suspenderse si se produce un embarazo.

Disminución de la eficacia

La eficacia de los anticonceptivos con progestágeno solo puede disminuir, p. ej., en el caso de olvido en la toma de los comprimidos, trastornos gastrointestinales o uso de medicación concomitante.

Reacciones adversas:

En la siguiente tabla se listan las reacciones adversas que se han comunicado en ensayos clínicos con Slinda.

Todas las reacciones adversas están ordenadas según el sistema de clasificación por órganos y frecuencia; frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<1/100), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
<i>Infecciones e infestaciones</i>		Infección micótica vulvovaginal	Herpes labial	
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>			Anemia ferropénica	
<i>Trastornos endocrinos</i>		Trastorno de la función tiroidea Aumento de la hormona estimulante del tiroides en la sangre		
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Aumento de peso	Cambios en el apetito	Reducción del nivel de triglicéridos en sangre	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Cefalea	Mareos Vértigo Hyperestesia Migraña	Parosmia	

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órganos (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Alteraciones emocionales y del estado de ánimo Trastornos del deseo sexual	Síntomas de ansiedad Depresión	Anorgasmia Perturbación en la atención Hiperactividad psicomotora	
<i>Trastornos oculares</i>			Intolerancia a las lentes de contacto	
<i>Trastornos cardíacos</i>			Taquicardia	
<i>Trastornos vasculares</i>		Sofocos	Fluctuación de la tensión arterial Epistaxis	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		Dolor abdominal Náuseas Vómitos	Estreñimiento	
<i>Trastornos hepatobiliares</i>		Elevación de las transaminasas Aumento de la bilirrubina	Adenoma hepático Dolor hepático	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Acné	Alopecia Hiperhidrosis Erupción Seborrea Trastorno cutáneo	Dermatitis alérgica Eccema Hirsutismo Prurito	

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órganos (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		Dolor en las extremidades		
<i>Trastornos renales y urinarios</i>			Poliuria	
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	Dolor mamario Alteraciones de la hemorragia uterina Hemorragia vaginal	Amenorrea Neoplasia benigna de mama Dismenorrea Menstruación irregular Quiste mamario Sequedad vulvovaginal		Leiomiomas uterinos
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>		Condiciones asténicas Edema periférico	Sensación anómala	
<i>Exploraciones complementarias</i>		Aumento de la creatinina fosfoquinasa en sangre Aumento de la gamma-glutamilttransferasa	Aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre	

Interacciones:

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las interacciones entre los anticonceptivos hormonales y otros medicamentos pueden producir un sangrado por disrupción y/o fallo del anticonceptivo. Las siguientes interacciones se han citado en la literatura (principalmente con anticonceptivos combinados, pero ocasionalmente también con anticonceptivos sólo con progestágeno).

Efectos de otros medicamentos sobre Slinda

Al igual que con otros anticonceptivos hormonales, pueden producirse interacciones entre Slinda y otros medicamentos inductores de las enzimas microsomales, lo que puede provocar un aumento en el aclaramiento de las hormonas sexuales. Los medicamentos inductores de las enzimas microsomales son las hidantoínas (p. ej., fenitoína), barbitúricos (p. ej., fenobarbital), primidona, carbamazepina, rifampicina, bosentán y medicación para el VIH (por ejemplo, ritonavir, nevirapina, nelfinavir) y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, rifabutina, felbamato, griseofulvina y productos que contengan Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*). Si se produce dicha interacción, la inducción enzimática máxima generalmente no se detecta durante 2-3 semanas, pero puede continuar durante al menos 4 semanas después de la suspensión del tratamiento.

Las mujeres tratadas con cualquiera de estos medicamentos deben utilizar temporalmente un método de barrera u otro método anticonceptivo además de Slinda. El método de barrera debe utilizarse durante todo el tiempo de administración concomitante de los medicamentos y durante los 28 días siguientes a su suspensión. En mujeres sometidas a tratamiento de larga duración con principios activos inductores de las enzimas hepáticas, se recomienda usar otro método fiable de anticoncepción, no hormonal.

Los principales metabolitos de la drospirenona, el principio activo de Slinda, en plasma humano se generan con una escasa participación del sistema del citocromo P450. Por lo tanto, es poco probable que los inductores e inhibidores de esta enzima influyan en el metabolismo de la drospirenona.

Efectos de Slinda sobre otros medicamentos

Los anticonceptivos hormonales, como Slinda, pueden influir en el metabolismo de otros principios activos. En consecuencia, los niveles plasmáticos o tisulares pueden aumentar (p. ej. ciclosporina) o disminuir (p. ej. lamotrigina).

Basándose en estudios *in vitro* y en estudios de interacción *in vivo*, realizados en voluntarias que empleaban omeprazol, simvastatina y midazolam como sustrato marcador, se establece que es poco probable que se produzca una interacción de drospirenona con el metabolismo de otros principios activos.

Otras formas de interacción

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes sin insuficiencia renal, el uso concomitante de drospirenona e inhibidores de la ECA o AINEs no mostró un efecto significativo sobre los niveles séricos de potasio en datos publicados. No ha sido estudiado el uso concomitante de Slinda con antagonistas de la aldosterona o diuréticos ahorradores de potasio. En este caso, debe monitorizarse el potasio sérico durante el primer ciclo de tratamiento.

Al igual que con otros anticonceptivos hormonales, durante el tratamiento con carbón activado, la absorción de Slinda puede reducirse y en consecuencia también la eficacia anticonceptiva. En estas circunstancias, pueden aplicarse las recomendaciones para los casos de olvido de la toma de algún comprimido.

Pruebas de laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede afectar a los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, como los parámetros bioquímicos de función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), p. ej. la globulina transportadora de corticosteroides y las fracciones de lípidos/lipoproteínas, los parámetros del metabolismo de los hidratos de carbono y los parámetros de la coagulación y la fibrinólisis.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Cómo tomar Slinda

Se debe tomar un comprimido diariamente durante 28 días consecutivos: un comprimido blanco activo diariamente durante los primeros 24 días y un comprimido verde inactivo diariamente durante los 4 días siguientes. Los comprimidos deben tomarse todos los días aproximadamente a la misma hora de forma que el intervalo entre dos comprimidos sea siempre de 24 horas. Los comprimidos deben tomarse en el orden que se indica en el blíster. Se proporcionan pegatinas marcadas con los 7 días de la semana. La mujer debe elegir la pegatina que comienza con el día en que empieza a tomar los comprimidos y pegarla en el blíster.

El primer comprimido del tratamiento se tomará el primer día de la menstruación. La toma de comprimidos es continua. Debe iniciarse el siguiente envase inmediatamente después de terminar el envase anterior, sin una interrupción en la toma diaria de comprimidos.

Cómo se debe empezar a tomar Slinda

Si no se ha usado ningún anticonceptivo hormonal anteriormente (en el mes anterior)

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los comprimidos se empezarán a tomar el día 1 del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de la hemorragia menstrual). Si lo hace de esta manera, no se requieren medidas anticonceptivas adicionales.

Tras un aborto en el primer trimestre

Después de un aborto en el primer trimestre se recomienda empezar a tomar Slinda inmediatamente. En tal caso, no es necesario que tome medidas anticonceptivas adicionales.

Tras el parto o un aborto en el segundo trimestre

El tratamiento anticonceptivo con Slinda después del parto puede iniciarse antes de que vuelvan las menstruaciones. Si han transcurrido más de 21 días, debe descartarse el embarazo y se debe usar un método anticonceptivo adicional durante la primera semana.

Para sustituir a un anticonceptivo hormonal combinado (anticonceptivo oral combinado (AOC), anillo vaginal o parche transdérmico)

La mujer debe empezar a tomar Slinda preferiblemente el día después de tomar el último comprimido activo (el último comprimido que contiene principios activos) de su AOC previo o el día de la extracción de su anillo vaginal o parche transdérmico. En estos casos, no es necesario usar un método anticonceptivo adicional.

La mujer también podría empezar a tomar Slinda a más tardar al día siguiente del periodo habitual sin comprimidos, sin parche, sin anillo o de comprimidos de placebo del anticonceptivo hormonal combinado anterior, pero durante los primeros 7 días de toma de los comprimidos se recomienda utilizar un método de barrera adicional.

Para sustituir a un método basado exclusivamente en progestágenos (píldora de progestágenos solos, inyección, implante) o a un sistema intrauterino liberador de progestágenos (SIU)

La mujer puede sustituir la píldora de progestágenos solos por Slinda cualquier día y debe comenzar a tomar Slinda el día siguiente. Si se trata de un implante o un SIU, la mujer puede empezar a tomar Slinda el mismo día de su retirada. Si se trata de un inyectable, el día que corresponda la siguiente inyección.

Procedimiento a seguir si se olvida la toma de algún comprimido

Si la mujer se retrasa menos de 24 horas en la toma de algún comprimido, la protección anticonceptiva no se ve reducida. La mujer debe tomar el comprimido tan pronto como se acuerde y debe tomar los comprimidos siguientes a la hora habitual.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si se retrasa más de 24 horas en la toma de algún comprimido, la protección anticonceptiva puede verse reducida. La pauta a seguir en caso de olvido de comprimidos se rige por estas dos normas básicas:

- Nunca se debe suspender la toma de comprimidos durante más de 7 días.
- Se requiere tomar los comprimidos de forma ininterrumpida durante 7 días para conseguir una supresión adecuada del eje hipotálamo-hipófisis-ovario.

En consecuencia, en la práctica diaria se puede aconsejar lo siguiente:

• Semana 1

La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente seguirá tomando los comprimidos siguientes a su hora habitual. Además, durante los 7 días siguientes debe utilizar un método de barrera, como un preservativo. Si la mujer ha mantenido relaciones sexuales en los 7 días previos al olvido del comprimido, se debe considerar la posibilidad de un embarazo. Cuantos más comprimidos hayan sido olvidados y cuanto más cerca estén del intervalo usual de toma de comprimidos de placebo, mayor es el riesgo de embarazo.

• Semana 2

La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente seguirá tomando los comprimidos siguientes a su hora habitual. Siempre que en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado la mujer haya tomado los comprimidos correctamente, no es necesario utilizar medidas anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si ha olvidado tomar más de un comprimido, se le debe aconsejar que tome precauciones anticonceptivas adicionales durante los 7 días siguientes.

• Semana 3

El riesgo de reducción de la fiabilidad anticonceptiva es inminente debido a la cercanía del intervalo de 4 días sin toma de comprimidos. No obstante, ajustando el calendario de toma de comprimidos aún se puede prevenir la reducción de la protección anticonceptiva. Por consiguiente, si sigue una de las dos opciones siguientes, no necesitará adoptar precauciones anticonceptivas adicionales, siempre que en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado la mujer haya tomado todos los comprimidos correctamente. Si este no es el caso, se debe aconsejar a la mujer que siga la primera de estas dos opciones, y que además tome precauciones anticonceptivas adicionales durante los 7 días siguientes.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



1. La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente seguirá tomando los comprimidos siguientes a su hora habitual. El siguiente envase debe iniciarse tan pronto como se termine el envase actual, es decir, no debe dejarse ningún día sin tomar los comprimidos entre los envases. Probablemente no haya una hemorragia por privación hasta el final del segundo envase, pero puede presentarse manchado o hemorragia intermenstrual en los días de toma de comprimidos.
2. También se puede parar la toma de los comprimidos del envase actual. Entonces la mujer debe estar durante un intervalo de 4 días como máximo sin tomar comprimidos, incluidos los días en que olvidó el/los comprimidos, y posteriormente continuar con el siguiente envase.

Si la mujer olvida tomar varios comprimidos y posteriormente no presenta hemorragia por privación en el primer intervalo normal sin toma de comprimidos, se debe considerar la posibilidad de embarazo.

Consejos en caso de trastornos gastrointestinales

En caso de alteraciones gastrointestinales graves (por ejemplo, vómitos o diarrea), la absorción puede no ser completa, y se deben tomar medidas anticonceptivas adicionales.

Si se producen vómitos en las 3-4 horas siguientes a la toma del comprimido, se debe tomar un nuevo comprimido (sustitutivo) lo antes posible. El nuevo comprimido se debe tomar, si es posible, no más de 12 horas después de la hora habitual en que se toman los comprimidos. Si han transcurrido más de 12 horas, se deberán seguir los consejos referentes al olvido de la toma de comprimidos, "Procedimiento a seguir si se olvida la toma de algún comprimido". Si la usuaria no desea cambiar su esquema normal de toma de comprimidos, debe tomar el/los comprimido/s adicionales necesarios de otro envase.

La seguridad y eficacia de Slinda en mujeres adolescentes (desde la menarquia hasta los 18 años) no ha sido aún establecida.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición a la Resolución No. 2018049916 emitida mediante Acta No. 29 de 2018, numeral 3.1.6.5, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto allegado mediante radicado 20181150090
- Información para prescribir allegada mediante radicado 20181150090

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por el interesado allego alcance mediante radicado número 20191099005 del 27/05/2019

3.1.6.6. DURAPHAT 5000 PLUS

Expediente : 20152559
Radicado : 20181209057 / 20191073855
Fecha : 22/04/2019
Interesado : Colgate Palmolive CIA

Composición: Cada 100g de crema contiene 1.10% de Fluoruro de Sodio

Forma farmacéutica: Crema dental

Indicaciones:

Crema dental neutra con 1.1% (p/p) de fluoruro de sodio para la prevención de caries dental en adultos y niños mayores de 6 años.

Contraindicaciones:

No debe ser utilizado en niños menores de 6 años. Alertas: La ingestión diaria prolongada de una crema dental con alto contenido de fluoruro, puede resultar en varios grados de fluorosis en niños menores de 6 años, ya que generalmente los niños no logran evitar tragar la crema. Lea las instrucciones atentamente antes de usar. Mantenga fuera del alcance de los niños.

Precauciones y advertencias:

En mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, utilizar bajo utilizar bajo supervisión del odontólogo. Pacientes con disfunción renal, utilizar previa consulta con su médico. Manténgase fuera del alcance de los niños.

General: No debe ser utilizado para tratamiento sintomático. No tragar. Información sobre carcinogénesis, mutagénesis, daños a la fertilidad: En un estudio realizado en roedores no se encontró carcinogénesis en ratones machos o hembras tratadas con flúor en hasta 11,3 mg/Kg de peso corporal. Datos epidemiológicos no ofrecieron pruebas confiables de asociación entre el flúor que viene naturalmente o que es adicionado al agua potable en el riesgo de cáncer humano. El ión flúor no es mutagénico en sistemas. Se ha demostrado que el ión flúor tiene potencial para inducir aberraciones cromosómicas en cultivos de células de seres humanos y roedores en dosis mucho más altas que aquella a la cuales los seres humanos está expuestos. Los datos en vivo son antagónicos. Algunos estudios reportan daños cromosómicos en roedores, mientras otros estudios que utilizan protocolos

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

semejantes reportaron resultados negativos. Los posibles efectos reproductivos adversos de la exposición al flúor en seres humanos no fueron evaluados adecuadamente. Efectos reproductivos adversos fueron reportados en ratones, zorros y ganado expuestos a 100 ppm o a concentraciones mayores de flúor en su dieta o agua potable. Otros estudios realizados con ratones demostraron que concentraciones más bajas de flúor (5 mg/kg de peso corporal) no producen daños ni a la fertilidad ni a la capacidad de reproducción.

Reacciones adversas:

Reacciones alérgicas y otras idiosincrasias raramente fueron reportadas

Interacciones:

No informa

Vía de administración: Tópico cavidad oral, enjuaga

Dosificación y Grupo etario:

Para ser administrado en la boca. Siga estas instrucciones salvo si es orientado de otra forma por su odontólogo:

1. Adultos y niños mayores de 12 años aplicar una porción delgada de crema dental menor a la extensión de la cabeza del cepillo. Se recomienda escupir y no enjuagar.
2. Para niños entre 6 y 12 años aplicar una porción del tamaño de una arveja y se recomienda escupir la crema después del cepillado y enjuagar completamente la boca.
3. Cepillar los dientes una vez al día por dos minutos. Para obtener mejores resultados se recomienda no comer o beber durante 30 minutos después del cepillado.

Condición de venta: Venta Libre

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2019001044 emitido mediante Acta No. 37 de 2018 numeral 3.1.6.3, allegando estudios clínicos para la forma farmacéutica crema en la prevención, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto allegado mediante radicado 20181209057

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y analizados los argumentos del interesado a razón del Acta No. 37 de 2018 numeral 3.1.6.3, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, únicamente así:

Composición: Cada 100g de crema contiene 1.10% de Fluoruro de Sodio

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Forma farmacéutica: Crema dental

Indicaciones:

Para el tratamiento de caries dental en adultos y niños mayores de 6 años.

Contraindicaciones:

No debe ser utilizado en niños menores de 6 años. Alertas: La ingestión diaria prolongada de una crema dental con alto contenido de fluoruro, puede resultar en varios grados de fluorosis en niños menores de 6 años, ya que generalmente los niños no logran evitar tragar la crema. Lea las instrucciones atentamente antes de usar. Mantenga fuera del alcance de los niños.

Precauciones y advertencias:

En mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, utilizar bajo supervisión del odontólogo. Pacientes con disfunción renal, utilizar previa consulta con su médico. Manténgase fuera del alcance de los niños.

General: No debe ser utilizado para tratamiento sintomático. No tragar. Información sobre carcinogénesis, mutagénesis, daños a la fertilidad: En un estudio realizado en roedores no se encontró carcinogénesis en ratones machos o hembras tratadas con flúor en hasta 11,3 mg/Kg de peso corporal. Datos epidemiológicos no ofrecieron pruebas confiables de asociación entre el flúor que viene naturalmente o que es adicionado al agua potable en el riesgo de cáncer humano. El ión flúor no es mutagénico en sistemas. Se ha demostrado que el ión flúor tiene potencial para inducir aberraciones cromosómicas en cultivos de células de seres humanos y roedores en dosis mucho más altas que aquella a la cuales los seres humanos está expuestos. Los datos en vivo son antagónicos. Algunos estudios reportan daños cromosómicos en roedores, mientras otros estudios que utilizan protocolos semejantes reportaron resultados negativos. Los posibles efectos reproductivos adversos de la exposición al flúor en seres humanos no fueron evaluados adecuadamente. Efectos reproductivos adversos fueron reportados en ratones, zorros y ganado expuestos a 100 ppm o a concentraciones mayores de flúor en su dieta o agua potable. Otros estudios realizados con ratones demostraron que concentraciones más bajas de flúor (5 mg/kg de peso corporal) no producen daños ni a la fertilidad ni a la capacidad de reproducción.

Reacciones adversas:

Reacciones alérgicas y otras idiosincrasias raramente fueron reportadas

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





La salud
es de todos

Minsalud

Interacciones:
No informa

Vía de administración: Tópico cavidad oral, enjuaga

Dosificación y Grupo etario:

Para ser administrado en la boca. Siga estas instrucciones salvo si es orientado de otra forma por su odontólogo:

1. **Adultos y niños mayores de 12 años** aplicar una proporción delgada de crema dental menor a la extensión de la cabeza del cepillo. Se recomienda escupir y no enjuagar.
2. **Para niños entre 6 y 12 años** aplicar una porción del tamaño de una arveja y se recomienda escupir la crema después del cepillado y enjuagar completamente la boca.
3. **Cepillar los dientes una vez al día por dos minutos.** Para obtener mejores resultados se recomienda no comer o beber durante 30 minutos después del cepillado.

Condición de venta: con fórmula médica

Norma Farmacológica: 13.2.1.0.N20
Fluoruro de Sodio, Crema dental, 1.10% en 100g

Así mismo, la Sala considera que el inserto debe presentarse junto con la solicitud del registro sanitario ajustado a las indicaciones del presente concepto.

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

3.1.6.7. XOLYXA®

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

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 400mg de Bosutinib Monohidrato

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones:

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

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

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

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

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

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

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

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

Mielosupresión:

Bosutinib puede originar este cuadro con anemia, neutropenia y trombocitopenia. Los recuentos sanguíneos semanales se requieren durante el primer mes, y luego mensualmente,

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



o según criterio médico. Esta condición es igualmente reversible con la suspensión o reducción de la dosis.

Retención de líquidos:

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

Lipasa sérica:

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

Potencial proarrítmico:

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

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

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

Reacciones adversas:

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

Interacciones:

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

Inductores del CYP3A:

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

Inhibidores de bomba de protones (IBP):

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

Antiarrítmicos y otras sustancias que pueden prolongar el intervalo QT:

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

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: Dosificación recomendada:

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

Dosis Escalonada:

Pacientes con respuesta hematológica adecuada en la semana 8 o citogenética en la semana 12, se puede considerar un aumento en la dosis a 600 mg una vez al día con las comidas,

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



siempre y cuando no presenten reacciones adversas mayores, y que estén tomando 500 mg al día.

Ajustes de dosis cuando se presentan reacciones adversas no hematológicas:

Transaminasas hepáticas elevadas:

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

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

Diarrea:

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

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

Ajustes de la dosis para mielosupresión:

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

Ajustes de dosis por neutropenia y trombocitopenia:

- Si el Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN) es menor a $1000 \times 10^6/L$ o las plaquetas inferiores a $50.000 \times 10^6/L$: Suspender el Bosutinib hasta que el RAN sea mayor o igual a $1000 \times 10^6/L$ y las plaquetas sean mayores o iguales a $50.000 \times 10^6/L$.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

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

Condición de venta:
Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración

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

3.1.6.8. LAFAXIN®

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

Composición: Tabletas de liberación prolongada

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

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

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

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

Forma farmacéutica: Tabletas de liberación prolongada

Indicaciones:

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Contraindicaciones:

Lafaxin® está contraindicado en:

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

Precauciones y Advertencias:

Suicidio / pensamientos suicidas o empeoramiento clínico:

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

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

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

Seguimiento a los pacientes y, en particular aquellos con alto riesgo, debe acompañar a la terapia con medicamentos, especialmente al inicio del tratamiento y tras cambio de dosis. Los

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes (y cuidadores de los pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento, comportamiento o pensamientos suicidas clínica y cambios inusuales en el comportamiento y buscar consejo médico inmediatamente si se presentan estos síntomas.

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

Síndrome de serotonina:

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

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

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

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

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

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Glaucoma de ángulo estrecho:

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

Presión sanguínea:

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

Ritmo cardíaco:

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

Enfermedad cardíaca y el riesgo de arritmia:

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

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

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

Hiponatremia:

Los casos de hiponatremia y / o síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) pueden ocurrir con venlafaxina. Esta mayor frecuencia se ha reportado en pacientes con depleción de volumen o deshidratados. Los pacientes ancianos, pacientes que toman

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



diuréticos, y los pacientes que de otro modo son agotados-volumen pueden estar en mayor riesgo para este evento.

Sangrado anormal:

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

Colesterol sérico:

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

Administración conjunta con agentes para la pérdida de peso

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

Manía / hipomanía:

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

Agresión:

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

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

Interrupción del tratamiento:

Los síntomas de abstinencia cuando se interrumpe el tratamiento, son frecuentes, especialmente cuando se interrumpe de forma brusca. En los ensayos clínicos, los eventos adversos observados al interrumpir el tratamiento (se estrecha y post-Reducción) ocurrieron

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en aproximadamente el 31% de los pacientes tratados con venlafaxina y el 17% de los pacientes que tomaron placebo.

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

Acatisia / inquietud psicomotora:

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

Boca seca:

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

Diabetes:

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

Interacciones de prueba de laboratorio-drogas:

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

Potencial de obstrucción gastrointestinal

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

Venlafaxina AGP comprimidos de liberación prolongada contienen lactosa.

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

Reacciones Adversas:

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

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

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

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

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Sistema corporal	Muy frecuente	Frecuente	Poco Frecuente	Raro	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico					Reacción anafiláctica
Desórdenes endocrinos					Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH)
Trastornos metabólicos y nutricionales		Disminución del apetito			Hiponatremia
Desórdenes siquiátricos		estado de confusión, despersonalización, anorgasmia, disminución de la libido, nerviosismo, insomnio, sueños anormales	Alucinación, desrealización, agitación, orgasmo anormal (hembra), apatía, hipomanía, bruxismo		idea suicida y comportamiento suicida*, delirio, Agresión**
Desórdenes del sistema nervioso	Mareos, dolor de cabeza***	Somnolencia, temblores, parestesia, hipertonía	Acatisia / Inquietud psicomotora, Síncope,	Convulsión	Síndrome neuroléptico maligno (SNM)

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema corporal	Muy frecuente	Frecuente	Poco Frecuente	Raro	Frecuencia no conocida
			mioclonos , Coordinación, trastorno anormal Equilibrio, disgeusia		, síndrome serotoninérgico , trastornos extrapiramidales , incluyendo distonía y discinesia , discinesia tardía
Enfermedad visual		Deficiencia visual , incluyendo visión borrosa , midriasis , trastornos de la acomodación			glaucoma de ángulo cerrado
Trastornos del oído y del laberinto		Tinnitus			Vértigo
Enfermedad cardíaca		Palpitaciones	Taquicardia		Fibrilación ventricular , taquicardia ventricular (incluyendo torsade de pointes)
Enfermedad vascular		Hipertensión, vasodilatación (en su mayoría de color)	Hipotensión ortostática		Hipotensión , sangrado (sangrado de las mucosas)

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema corporal	Muy frecuente	Frecuente	Poco Frecuente	Raro	Frecuencia no conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Bostezo	Disnea		eosinofilia pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Nausea, boca seca	Vómito, Diarrea, costipación	Hemorragia gastrointestinal		Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares					Hepatitis, función anormal en test de hígado
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Hiperhidrosis incluyendo o sudor nocturno		Angioedema, reacción de fotosensibilidad, equimosis, erupción cutánea, alopecia		síndrome de Stevens - Johnson, eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica, prurito, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Disuria (principalmente dificultad para orinar), Polaquiuria	Retención urinaria	Incontinencia urinaria	
Aparato reproductor y trastornos mamarios		trastornos menstruales asociados con el aumento de la hemorragia o sangrado			

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Sistema corporal	Muy frecuente	Frecuente	Poco Frecuente	Raro	Frecuencia no conocida
		irregular (por ejemplo, la menorragia , metrorragia) , trastornos de la eyaculación , disfunción eréctil			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Astenia, fatiga , escalofríos			
En investigación		Incremento de Colesterol en sangre	Aumento o disminución de peso		Electrocardiograma QT prolongado , Tiempo de sangrado prolongado , prolactina en sangre aumentó

Interacciones:

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

- Irreversible IMAO no selectivo

La venlafaxina no debe ser utilizado en combinación con inhibidores de la MAO irreversible no selectivo. Venlafaxina no debe iniciarse durante al menos 14 días tras la interrupción del

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento con un IMAO irreversible no selectivo. Venlafaxina debe interrumpirse durante al menos 7 días antes de iniciar el tratamiento con un IMAO irreversible no selectivo.

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

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

- Reversible, no selectivo IMAO (linezolid)

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

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

El síndrome de serotonina

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

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

Sustancias activas sobre el SNC

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Etanol

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

Los fármacos que prolongan el intervalo QT

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

Clases relevantes incluyen:

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

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

Efecto de otros medicamentos sobre la venlafaxina

Ketoconazol (inhibidor de CYP3A4)

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

Efecto de venlafaxina sobre otros medicamentos

Litio

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Diazepam

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

Imipramina

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

Haloperidol

Un estudio farmacocinético realizado con haloperidol mostró una reducción del 42% en el aclaramiento total oral, un aumento del 70% en el AUC, un incremento del 88% en la C_{máx}, pero no hubo cambios en la vida media para el haloperidol. Esto debe tenerse en cuenta en los pacientes tratados con haloperidol y venlafaxina de forma concomitante. La importancia clínica de esta interacción es desconocida.

Risperidona

La venlafaxina aumentó el AUC de risperidona en un 50%, pero no alteró significativamente el perfil farmacocinético de la fracción total activa (risperidona más 9-hidroxi-risperidona). La importancia clínica de esta interacción es desconocida.

Metoprolol

La administración concomitante de venlafaxina y metoprolol a voluntarios sanos en un estudio de interacción farmacocinética tanto para los productos medicinales resultó en un aumento de las concentraciones plasmáticas de metoprolol en aproximadamente 30 a 40% sin alterar las concentraciones plasmáticas de su metabolito activo, α -hydroxymetoprolol. La relevancia clínica de este hallazgo en pacientes hipertensos es desconocida. Metoprolol no alteró el perfil farmacocinético de venlafaxina o de su metabolito activo, O-desmetilvenlafaxina. Se debe tener precaución con la coadministración de venlafaxina y metoprolol.

Indinavir:

Un estudio farmacocinético con indinavir ha mostrado una disminución del 28 % en el AUC y una disminución del 36% en la C_{max} de indinavir . Indinavir no afectó a la farmacocinética de venlafaxina y O - desmetilvenlafaxina . La importancia clínica de esta interacción es desconocida.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada de Lafaxin® de acuerdo con la indicación a tratar es:

Posología:

Episodios depresivos mayores:

La dosis inicial recomendada de venlafaxina de liberación prolongada es de 75 mg administrados una vez al día. Los pacientes que no responden a la dosis inicial de 75 mg / día pueden beneficiarse de aumentos de dosis hasta una dosis máxima de 375 mg / día. Aumenta la dosificación pueden realizarse a intervalos de 2 semanas o más. Si está justificado clínicamente debido a la gravedad de los síntomas, aumenta la dosis pueden realizarse a intervalos más frecuentes, pero no menos de 4 días.

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

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

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

Trastorno de ansiedad generalizada:

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

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

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

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Desorden de ansiedad social:

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

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

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

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

Trastorno de pánico:

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

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

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

Personas de edad avanzada:

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

Población pediátrica:

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

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los estudios clínicos controlados en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor no demostraron la eficacia y no apoyan el uso de venlafaxina en estos pacientes. No se ha establecido la eficacia y seguridad de la venlafaxina para otras indicaciones en niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática:

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

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

Uso en pacientes con insuficiencia renal:

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

Síntomas de abstinencia al interrumpir el tratamiento con venlafaxina:

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

Forma de administración:

Para uso oral.

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

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

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

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

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

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

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

3.1.7 ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

3.1.7.1 ANASTROZOL 1 mg Tableta

Expediente : 20158798
Radicado : 20191025862
No. Intención : 2019002229
Fecha : 13/02/2019
Interesado : Sandoz GMBH
Fabricante : Salutas Pharma GMBH

Composición: Cada tableta contiene 1 mg de Anastrozol

Forma farmacéutica: Tableta

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

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

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Allegar la información respecto a la potencia estadística obtenida con el estudio.
- Allegar la prueba de efecto matriz y la prueba de contaminación por arrastre en la validación.
- Allegar las secuencias cromatografías del estudio in vivo y las curvas de calibración de los estándares.
- Allegar los cromatogramas de la validación y del estudio in vivo. Lo allegado es ilegible por lo cual no se pudo hacer la trazabilidad.
- Allegar CVL o CPP del país fabricante del producto test (Alemania).
- Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.
- Certificar que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación que puedan alterar la absorción del fármaco, y que el producto de prueba es idéntico al producto farmacéutico que presenta para su registro (numeral 7.8 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016).

3.1.7.2. METFORMINA 1 g Tableta

Expediente : 20158556
Radicado : 20191027140
No. Intención : 2019002265
Fecha : 15/02/2019
Interesado : Sandoz GMBH
Fabricante : Lek S.A.

Composición: Cada tableta contiene 500 mg de Metformina

Forma farmacéutica: Tableta

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

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Especificar cómo se calculó el tamaño de muestra, indicando el Coeficiente de variación utilizado y la Bibliografía donde se encuentra referenciado dicho coeficiente de variación.
- Presentar una declaración firmada que confirme que el producto de prueba es idéntico al producto farmacéutico que se presenta para su registro de conformidad al numeral 7.8 de la resolución 1124 de 2016.
- Allegar evidencia que el producto que radica para la evaluación de registro no ha tenido modificación que pueda afectar el comportamiento farmacocinético frente al producto utilizado en el estudio, por cuanto este se desarrolló en 2011.
- Allegar el certificado de análisis del fabricante del principio activo que será utilizado en la fabricación del producto.
- Aclarar por qué no presenta el estudio in vivo para la concentración de 1000mg teniendo en cuenta que la metformina no presenta proporcionalidad en la cinética.
- Los perfiles de disolución deben ser realizados bajo los criterios establecidos en la resolución 1124 de 2016 (por ejemplo volumen del medio 900ml o menor). Adicional la metodología analítica debe estar previamente validada.
- Allegar el CVL o CPP de los países en donde se comercializa el producto metformina 1000mg.
- Aclarar la fórmula cuali-cuantitativa allegada en el documento “validación del ensayo por HPLC identificada como 722.1266.00 722-1268.00”, como anexo de documentos del trámite, por cuanto no corresponde con la información de la composición del producto con el cual se desarrolló el estudio (folio 289).
- La función que le establecen al excipiente macrogol no es correcta.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Tenga en cuenta que de ser aceptada la bioexención para el producto metformina tableta de 1000mg, el estudio estará condicionado al concepto del estudio in vivo de la concentración de 500mg.

3.1.7.3 PACSITA 150

Expediente : 20160260
Radicado : 20191052030
No. Intención : 2019002394
Fecha : 21/03/2019
Interesado : Aurobindo Pharma Limited
Fabricante : Eugia Pharma Specialities Limited

Composición: Cada tableta contiene 500 mg de Capecitabina

Forma farmacéutica: Tableta

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

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

- Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia tanto para el producto en estudio como para el de la referencia. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos es de 5%.
- Aclarar cuál fue el tamaño de los lotes utilizados en el estudio de bioequivalencia. (perfiles de disolución).
- Calcular el factor de similitud (f_2) de los perfiles de disolución comparativos, teniendo en cuenta que ni el producto test ni el de referencia se disuelven más 85% en 15 minutos.
- Allegar el 20% de los soportes cromatógrafos de los perfiles de disolución y de la validación.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.7.4. CARBOLITIUM® 450 mg (CARBONATO DE LITIO)

Expediente : 20142864
Radicado : 20181060097 / 20191074194
Fecha : 23/04/2019
Interesado : Eurofarma Colombia S.A.S
Fabricante : Eurofarma Laboratorios S.A.

Composición: Cada tableta contiene 450 mg de Carbonato de Litio

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019001065 emitido mediante Acta No. 22 del 2018, numeral 3.1.7.12, con el fin de continuar con la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de Comisión Revisora, recomienda no aprobar los perfiles de disolución presentados como soporte del registro sanitario nuevo, por cuanto no se dio cumplimiento a los requerimientos del Acta No. 22 de 2018 SEM, numeral 3.1.7.13. No se allegaron los estudios de bioequivalencia in vivo frente al producto de referencia, en condiciones de ayuno y postprandiales.

3.1.7.5. TAMOXIFEN TECNIMEDE S.A.

Expediente : 20103375
Radicado : 20181220677
Fecha : 26/10/2018
Interesado : Altadis Farmaceutica S.A.S
Fabricante : Lab. Zeneca Farma S.A.

Composición: Cada tableta contiene 30.34 mg de Tamoxifeno Citrato

Forma farmacéutica: Tableta

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

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

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

- Dado que el principio activo tamoxifeno no pertenece al grupo I ni al grupo III del sistema de clasificación biofarmacéutica, el producto no puede optar a bioexención. Por lo anterior, es necesario presentar un estudio de bioequivalencia *in vivo* frente al producto de referencia Nolvadex de Astrazeneca.
- Teniendo en cuenta que en el formulario se indica que el producto se comercializa en España, Bélgica y Portugal allegar el respectivo soporte de comercialización.

3.1.7.6. HB ONCOBRAIN® 250MG CAPSULAS

Expediente : 20060916
Radicado : 20191008984
Fecha : 21/01/2019
Interesado : HB Human Bioscience S.A.S
Fabricante : Haupt Pharma Amareg GmbH

Composición:
Cada capsula contiene 250mg de Temozolamida

Forma farmacéutica: Cápsula dura

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

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

- Aclarar la solicitud presentada, pues en el formato de por qué especifica varias concentraciones pero no allega información soporte para todas las solicitadas.
- Aclarar el tamaño del lote utilizado teniendo en cuenta el numeral 7.3.1 de la resolución 1124 de 2016, por cuanto al ser aprobado el estudio de bioequivalencia debe tener en cuenta que un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio *in vitro* y/o datos *in vivo*, según corresponda.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Considerando que los estudios fueron realizados en 2009 (paletas) y 2011 (canastillas), el interesado debe certificar que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación que puedan alterar la absorción del fármaco.
- Allegar los datos primarios de la prueba solubilidad, en cada una de las tres determinaciones allegar el valor de pH, con la determinación inicial y final. Allegar los datos del ensayo como lo establece el numeral 10.1.1.1 de la resolución 1124 de 2016.
- Allegar los certificados de calidad de los lotes utilizados del producto test y referencia, en los estudios de perfiles de disolución, tanto para paletas como para canastillas.
- Allegar los datos primarios de los perfiles de disolución realizados con paletas y canastillas, para cada una de las 12 unidades, en concentración expresada en mg/ml.
- Allegar los soportes instrumentales (mínimo 20%) obtenidos en los estudios de perfiles de disolución, tanto para paletas como canastillas.
- Para las validaciones analíticas presentadas para los perfiles de disolución realizados con paletas a pH 4,5 y 6,8 allegar los ensayos de especificidad/interferencia de intervalo, robustez e incidencia del filtro. Allegar los respectivos soportes instrumentales (mínimo 20%). Recuerde que las validaciones analíticas se deben realizar previo a la realización del ensayo.
- Allegar la validación analítica completa para los perfiles de disolución en paletas a pH 1,2, con los respectivos soportes instrumentales (mínimo 20%). Recuerde que las validaciones analíticas se deben realizar previo a la realización del ensayo.
- Allegar las validaciones analíticas completas para los perfiles de disolución en canastillas para cada uno de los pH establecidos en la norma (1,2, 4,5 y 6,8), con los respectivos soportes instrumentales (mínimo 20%). Recuerde que las validaciones analíticas se deben realizar previo a la realización del ensayo.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Aclarar la relación entre Helm y Haupt Pharma ya que presenta información técnica de los perfiles de disolución con documentación de Helm pero en el formato de solicitud de evaluación del estudio refiere como responsable de la etapa analítica a Haupt Pharma.**

**3.1.7.7. LEVTEC 1000 MG TABLETA
LEVTEC 500 MG TABLETA**

Expediente : 20115425 / 20028623
Radicado : 20181016715 / 20181247457 / 20191077148 / 20191096666
Fecha : 03/12/2018
Interesado : Next Pharma Sourcing S.A.S.
Fabricante : Jubilant Generics Limited

Composición:

- Cada tableta contiene 1000 mg de Levetiracetam
- Cada tableta contiene 500 mg de Levetiracetam

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018012907 emitido mediante Acta No. 22 de 2018, numeral 3.1.7.6, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 22 de 2018, numeral 3.1.7.6., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Levtec 1000 mg tabletas fabricado por Jubilant Generics Limited, village Sikandarpur Bhainswal de India frente al producto de la referencia Keppra® 1000 mg de UCB Pharma S.A., Bélgica.

Adicionalmente, la Sala recomienda negar la Bioexención por proporcionalidad de dosis para el producto Levtec 500 mg por cuanto:

- **El interesado no presentó las validaciones de los perfiles de disolución completas a cada uno de los pH establecidos en la resolución 1124 de 2016 (1,2, 4,5 y 6,8).**

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- No allegaron el certificado de Levetiracetam 500 mg tabletas Levetiracetam 500 mg film coated tablets (Manufactured By: Jubilant Organosys limited) ELV29001 para optar a Bioexención por proporcionalidad de dosis.
- En el procedimiento allegado para los perfiles de disolución no se especifica la preparación de los buffers utilizados en la realización de los mismos.

3.1.7.8. TAMSULOSINA 0.4 MG CAPSULAS RETARD

Expediente : 19984678
Radicado : 20181102048 / 20181156485 / 20191063113
Fecha : 04/04/2019
Interesado : Sanofi – Aventis de Colombia
Fabricante : Cipla Limited

Composición:

Forma farmacéutica:

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora alcances al radicado No. 20181102048, con el fin de continuar con la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo del producto de la referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no dió respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 36 de 2018, numeral 3.1.7.2, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda no aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Clorihidrato de Tamsulosina 0,4 mg capsulas de liberación prolongada de Genfar ya que no se comparó con el producto de referencia indicado.

Así mismo, frente al estudio presentado del producto Clorihidrato de Tamsulosina 0,4 mg cápsulas de liberación prolongada de Geolab Industria Farmacéutica frente Secotex 0,4 mg cápsulas de liberación prolongada de Astellas Pharma Europe B.V; Teniendo en cuenta que se declara que los pellets importados para el producto Clorihidrato de Tamsulosina 0,4 mg cápsulas de liberación prolongada de Geolab Industria Farmacéutica y Genfar Colombia corresponden al mismo fabricante; este estudio serviría como soporte de bioequivalencia sin embargo, no se encuentra completo, ya que falta todo el modulo estadístico y analítico además de los soportes cromatograficos, adicionalmente solo se presenta el estudio con alimentos, faltaría allegar el estudio en estado de ayuno.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

3.1.7.9. METOPROLOL TARTRATO MK® TABLETAS

Expediente : 20111905
Radicado : 20191065260
Fecha : 08/04/2019
Interesado : Tecnoquimicas S.A.
Fabricante : Tecnoquimicas S.A.

Composición: Cada tableta contiene 50 mg de Metoprolol

Forma farmacéutica: Tableta

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

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

3.1.7.10. PRELUDYO 300 MG

Expediente : 20028469
Radicado : 20191065280
Fecha : 08/04/2019
Interesado : Tecnoquimicas S.A.
Fabricante : Tecnoquimicas S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 300 mg de Pregabalina

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro del producto de la referencia

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

- Justificar la realización de la validación y ensayos de los perfiles de disolución a los tres pH's (1.2; 4.5 y 6.8) utilizando un volumen de medio de 500 mL; la Resolución

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



1124 de 2016 en su numeral 10.1.2.1. *IFAs de disolución muy rápida*, recomienda utilizar 900mL.

- Revisar y justificar la estructura química presentada para la Pregabalina en el Protocolo de validación (folios 740, 964, 1188 y 1688).
- Allegar certificado de análisis del medicamento test (lote 7J2205) donde se evidencie el resultado presentado para la potencia reportada (106.8%). Allegar hoja de datos primarios y cromatogramas del ensayo de valoración (estándar y muestra) para ese medicamento.
- Allegar certificado de análisis del medicamento referencia (lote T22070:) donde se evidencie el resultado presentado para la potencia reportada (103.0%). Allegar hoja de datos primarios y cromatogramas del ensayo de valoración (estándar y muestra) para ese medicamento.
- Allegar documento donde se aclare el tamaño del lote del medicamento test (lote 7J2205).
- Aclarar el lote del medicamento que fue sometido al estudio de solubilidad y allegar certificado de análisis donde se indique el resultado del ensayo de valoración.

3.1.7.11. PRELUDYO 150 MG

Expediente : 20020744
Radicado : 20191065249
Fecha : 08/04/2019
Interesado : Tecnoquímicas S.A.
Fabricante : Tecnoquímicas S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 150 mg de Pregabalina

Forma farmacéutica: Cápsula dura

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

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

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Allegar formula cualicuantitativa del producto con la función de cada uno de los ingredientes.**
- **Justificar la realización de la validación y ensayos de los perfiles de disolución a los tres pH's (1.2; 4.5 y 6.8) utilizando un volumen de medio de 500 mL; la Resolución 1124 de 2016 en su numeral 10.1.2.1. IFAs de disolución muy rápida, recomienda utilizar 900mL.**
- **Revisar y justificar la estructura química presentada para la Pregabalina en el Protocolo de validación (folios 742, 966, 1190 y 1690).**
- **Allegar certificado de análisis del medicamento test (lote 7M2885B) donde se evidencie el resultado presentado para la potencia reportada (103% o 106.5%). Aclarar la potencia del medicamento y allegar hoja de datos primarios y cromatogramas del ensayo de valoración (estándar y muestra) para ese medicamento.**
- **Allegar certificado de análisis del medicamento referencia (lote S73696:) donde se evidencie el resultado presentado para la potencia reportada (100.3%). Allegar hoja de datos primarios y cromatogramas del ensayo de valoración (estándar y muestra) para ese medicamento.**
- **Allegar documento donde se aclare el tamaño del lote del medicamento test (lote 7M2885B).**
- **Aclarar el lote del medicamento que fue sometido al estudio de solubilidad y allegar certificado de análisis donde se indique el resultado del ensayo de valoración.**

3.1.7.12. BETOPROLOL® 100 MG TABLETAS

Expediente : 39210
Radicado : 20191024391 / 20191039662
Fecha : 05/03/2019
Interesado : Ropsohn Therapeutics S.A.S.
Fabricante : Ropsohn Therapeutics S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 100 mg de Metoprolol Tartrato

Forma farmacéutica: Tableta

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

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

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

- Allegar los datos de la prueba de solubilidad, en los términos establecidos en la Resolución 1124 de 2016.
- Indicar los datos de permeabilidad que demuestren que el producto puede optar a bioexención por el sistema de Clasificación Biofarmacéutica.
- Allegar los resultados de los perfiles de disolución a pH 1,2 ya que solo se presentan solo los perfiles de los pH 4,5 y pH 6,8.

3.1.7.13. HB ONCOPROST® 50MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20060913
Radicado : 20191027130/20191042480
Fecha : 15/02/2019-08/03/2019
Interesado : HB Human Bioscience S.A.S.
Fabricante : Genepharm S.A.

Composición: Cada tableta contiene 50 mg de Bicalutamida

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

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

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

- Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016. Lo

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



allegado corresponde a soportes de años previos a la fecha de realización del estudio por lo cual no serían aceptables.

- Aclarar cuál es el diseño clínico realizado en el estudio, dado que en el formato (ítem 5.2.4 Diseño del estudio) se reportó que este corresponde a un estudio paralelo, lo cual es inconsistente respecto a lo indicado en el dossier (folio 626) que establece que es un estudio cruzado.
- Si el diseño del estudio clínico es paralelo, aclarar porque este difiere al estudio realizado para la concentración de 150 mg (Rad. 2019100120).
- Allegar los soportes de las autorizaciones del producto en Austria, Alemania y España que de acuerdo con lo indicado por el interesado en el formato de presentación se comercializan en dichos países.
- Aclarar el modelo y los grados de libertad empleados en la etapa estadística.
- Considerando que el estudio fue realizado en 2011, el interesado debe certificar que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación que puedan alterar la absorción del fármaco, y que el producto de prueba es idéntico al producto farmacéutico que presenta para su registro (numeral 7.8 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016).
- Allegar los valores de los parámetros farmacocinéticos expresados en intervalos de confianza, para el isómero S de Bicalutamida, teniendo en cuenta el numeral 7.6 del anexo 1 de la resolución 1124 de 2016 y la información respecto a la potencia estadística obtenida con el estudio y el coeficiente de variación.
- Justificar el motivo de exclusión del sujeto 14 en el periodo 2, dado que de acuerdo con lo establecido en el folio 2138 se evidencia que este no presenta Cmax mayor al 5% en la pre-dosis.

3.1.7.14. RANOZALINA 1000 MG

Expediente : 20160018
Radicado : 20191048435
Fecha : 15/03/2019
Interesado : Cipla LTDA
Fabricante : Cipla LTDA

Composición: Cada tableta contiene 1000 mg de Ranolazina

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

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

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

- Allegar el “FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE)” diligenciado de manera adecuada para el estudio en ayunas, dado que el allegado corresponde solamente al estudio con comidas.
- Aclarar la forma farmacéutica a registrar, pues en todo el cuerpo del estudio habla de tabletas, pero el producto de referencia es tabletas de liberación prolongada.
- Allegar de acuerdo como lo expresado en guías internacionales para los voluntarios del estudio en ayunas y post prandial los ECG de monitorización de cada sujeto, especialmente al tiempo alrededor de Cmax.
- Explicar por qué los diseños de los estudios ayunas y post prandial presentados son diferentes.
- En el estudio en ayunas, explicar por que en la tabla No. 18 Details of extent of exposure period wise se especifica que el total de voluntarios que concluyeron el estudio fue de 40, cuando en otros apartes del estudio se especifica que fueron 39.
- Explicar en el estudio en ayunas en la tabla 8, se habla de producto de referencia R1 y R2 y producto test T1 y T2. Si se utilizaron 2 lotes diferentes de producto test y referencia allegar los certificados de calidad correspondientes.
- Allegar cómo se calculo el tamaño de la muestra en el estudio con comidas.
- Allegar los resultados estadísticos para el estudio en ayunas como lo indica la resolución 1124 de 2016, con los valores de los intervalos de confianza de 90% para AUC0-t y AUC0-∞

3.1.7.15. SYNTHROID® 137 MCG

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Expediente : 20027722
Radicado : 20191033968 / 20191080673 / 20191093110
Fecha : 17/05/2019
Interesado : Laboratorios Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.
Fabricante : Knoll LLC

Composición: Cada tableta contiene 137µg de Levotiroxina

Forma farmacéutica: Tableta

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

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

- En la validación del parámetro estabilidad de la solución para la muestra Synthroid 25ug del medicamento de prueba, la diferencia absoluta reportada entre los promedios del análisis inicial (t0) y el análisis final (t48h) fue de 4.0 y se dio concepto Cumple. Aclarar la aceptación de este valor si el criterio de aceptación para ese parámetro debía ser menor o igual a 3%. Folios 112 y 163.
- Aclarar como se realizó el cálculo y la aprobación de la pureza para el parámetro de especificidad de Synthroid 200ug (referencia y estándar) y Synthroid 25ug (referencia y estándar).
- Aclarar cómo fue determinado el parámetro de límite de cuantificación de levotiroxina en la validación y como fue evaluado en el método desarrollado para las muestras, tanto referencia como test.
- Aclarar el número del lote del medicamento test para Synthroid 137ug y el tamaño del lote, ya que en el formulario se registra el número 1701012 (500.000 tab) y el certificado de calidad adjunto es del lote 1000171484 (111.000 tab). Aclarar la relación entre estos lotes o adjuntar el certificado del lote evaluado.
- Allegar los resultados de la prueba de solubilidad, en los términos establecidos en la Resolución 1124 de 2016.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

3.1.7.16. SYNTHROID® 175 MCG

Expediente : 20031721
Radicado : 20191033951 / 20191073486 / 20191093083
Fecha : 17/05/2019
Interesado : Laboratorios Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.
Fabricante : Knoll LLC

Composición: Cada tableta contiene 175µg de Levotiroxina

Forma farmacéutica: Tableta

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

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

- En la validación del parámetro estabilidad de la solución para la muestra Synthroid 25ug del medicamento de prueba, la diferencia absoluta reportada entre los promedios del análisis inicial (t0) y el análisis final (t48h) fue de 4.0 y se dio concepto Cumple. Aclarar la aceptación de este valor si el criterio de aceptación para ese parámetro debía ser menor o igual a 3%.
- Aclarar como se realizó el cálculo y la aprobación de la pureza para el parámetro de especificidad de Synthroid 200ug (referencia y estándar) y Synthroid 25ug (referencia y estándar).
- Aclarar cómo fue determinado el parámetro de límite de cuantificación de levotiroxina en la validación y como fue evaluado en el método desarrollado para las muestras, tanto referencia como test.
- Aclarar el número del lote del medicamento test para Synthroid 175ug y el tamaño del lote, ya que en el formulario se registra el número 1701014 (500.000 tab) y el certificado de calidad adjunto es del lote 1000172132 (111.000 tab). Aclarar la relación entre estos lotes o adjuntar el certificado del lote evaluado.
- Allegar los resultados de la prueba de solubilidad, en los términos establecidos en la Resolución 1124 de 2016.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.7.17. SYNTHROID® 200 MCG

Expediente : 20031838
Radicado : 20191033962 / 20191073489 / 20191093070
Fecha : 17/05/2019
Interesado : Laboratorios Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.
Fabricante : Knoll LLC

Composición: Cada tableta contiene 200µg de Levotiroxina

Forma farmacéutica: Tableta

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

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

- En la validación del parámetro estabilidad de la solución para la muestra Synthroid 25ug del medicamento de prueba, la diferencia absoluta reportada entre los promedios del análisis inicial (t0) y el análisis final (t48h) fue de 4.0 y se dio concepto Cumple. Aclarar la aceptación de este valor si el criterio de aceptación para ese parámetro debía ser menor o igual a 3%.
- Aclarar como se realizó el cálculo y la aprobación de la pureza para el parámetro de especificidad de Synthroid 200ug (referencia y estándar) y Synthroid 25ug (referencia y estándar).
- Aclarar cómo fue determinado el parámetro de límite de cuantificación de levotiroxina en la validación y como fue evaluado en el método desarrollado para las muestras, tanto referencia como test.
- Aclarar el número del lote del medicamento test para Synthroid 200ug y el tamaño del lote, ya que en el formulario se registra el número 1701015 (500.000 tab) y el certificado de calidad adjunto es del lote 1000172139 (111.000 tab). Aclarar la relación entre estos lotes o adjuntar el certificado del lote evaluado.
- Allegar los resultados de la prueba de solubilidad, en los términos establecidos en la Resolución 1124 de 2016.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

3.1.7.18. SYNTHROID® 25 MCG

Expediente : 19930427
Radicado : 20191057213 / 20191093077
Fecha : 17/05/2019
Interesado : Lafrancol S.A.
Fabricante : Knoll LLC

Composición: Cada tableta contiene 25 mg de Levotiroxina Sódica

Forma farmacéutica: Tableta

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

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

- En la validación del parámetro estabilidad de la solución para la muestra Synthroid 25ug del medicamento de prueba, la diferencia absoluta reportada entre los promedios del análisis inicial (t0) y el análisis final (t48h) fue de 4.0 y se dio concepto Cumple. Aclarar la aceptación de este valor si el criterio de aceptación para ese parámetro debía ser menor o igual a 3%.
- Aclarar cómo se realizó el cálculo y la aprobación de la pureza para el parámetro de especificidad de Synthroid 200ug (referencia y estándar) y Synthroid 25ug (referencia y estándar).
- Aclarar cómo fue determinado el parámetro de límite de cuantificación de levotiroxina en la validación y como fue evaluado en el método desarrollado para las muestras, tanto referencia como test.
- Aclarar el número del lote del medicamento test para Synthroid 25ug y el tamaño del lote, ya que en el formulario se registra el número 1701001 (500.000 tab) y el certificado de calidad adjunto es del lote 1000166745 (222.000 tab). Aclarar la relación entre estos lotes o adjuntar el certificado del lote evaluado.
- Allegar los resultados de la prueba de solubilidad, en los términos establecidos en la Resolución 1124 de 2016.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.7.19. SYNTHROID® 50 MCG

Expediente : 19930428
Radicado : 20191057218 / 20191093097
Fecha : 17/05/2019
Interesado : Lafrancol S.A.
Fabricante : Knoll LLC

Composición: Cada tableta contiene 50 mg de Levotiroxina Sódica

Forma farmacéutica: Tableta

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

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

- En la validación del parámetro estabilidad de la solución para la muestra Synthroid 25ug del medicamento de prueba, la diferencia absoluta reportada entre los promedios del análisis inicial (t0) y el análisis final (t48h) fue de 4.0% y se dio concepto Cumple. Aclarar la aceptación de este valor si el criterio de aceptación para ese parámetro debía ser menor o igual a 3%.
- Aclarar cómo se realizó el cálculo y la aprobación de la pureza para el parámetro de especificidad de Synthroid 200ug (referencia y estándar) y Synthroid 25ug (referencia y estándar).
- Aclarar cómo fue determinado el parámetro de límite de cuantificación de levotiroxina en la validación y como fue evaluado en el método desarrollado para las muestras, tanto referencia como test.
- Aclarar el número del lote del medicamento test para Synthroid 50ug y el tamaño del lote, ya que en el formulario se registra el número 1701004 (500.000 tab) y el certificado de calidad adjunto es del lote 1000167766 (111.000 tab), aclarar la relación entre estos lotes o adjuntar el certificado del lote evaluado.
- Allegar los resultados de la prueba de solubilidad, en los términos establecidos en la Resolución 1124 de 2016.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.7.20. SYNTHROID® 75 MCG TABLETAS

Expediente : 19930429
Radicado : 20191057238 / 20191093109
Fecha : 17/05/2019
Interesado : Lafrancol S.A.
Fabricante : Knoll LLC

Composición: Cada tableta contiene 75 mg de Levotiroxina Sódica

Forma farmacéutica: Tableta

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

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

- En la validación del parámetro estabilidad de la solución para la muestra Synthroid 25ug del medicamento de prueba, la diferencia absoluta reportada entre los promedios del análisis inicial (t0) y el análisis final (t48h) fue de 4.0% y se dio concepto Cumple. Aclarar la aceptación de este valor si el criterio de aceptación para ese parámetro debía ser menor o igual a 3%.
- Aclarar cómo se realizó el cálculo y la aprobación de la pureza para el parámetro de especificidad de Synthroid 200ug (referencia y estándar) y Synthroid 25ug (referencia y estándar).
- Aclarar cómo fue determinado el parámetro de límite de cuantificación de levotiroxina en la validación y como fue evaluado en el método desarrollado para las muestras, tanto referencia como test.
- Aclarar el número del lote del medicamento test para Synthroid 75ug y el tamaño del lote, ya que en el formulario se registra el número 1701005 (500.000 tab) y el certificado de calidad adjunto es del lote 1000167962 (111.000 tab) Aclarar la relación entre estos lotes o adjuntar el certificado del lote evaluado.
- Allegar los resultados de la prueba de solubilidad, en los términos establecidos en la Resolución 1124 de 2016.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.7.21. SYNTHROID® 88 MCG

Expediente : 19930430
Radicado : 20191057199 / 20191093104
Fecha : 17/05/2019
Interesado : Lafrancol S.A.
Fabricante : Knoll LLC

Composición: Cada tableta contiene 88 mg de Levotiroxina Sódica

Forma farmacéutica: Tableta

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

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

- En la validación del parámetro estabilidad de la solución para la muestra Synthroid 25ug del medicamento de prueba, la diferencia absoluta reportada entre los promedios del análisis inicial (t0) y el análisis final (t48h) fue de 4.0% y se dio concepto Cumple. Aclarar la aceptación de este valor si el criterio de aceptación para ese parámetro debía ser menor o igual a 3%.
- Aclarar cómo se realizó el cálculo y la aprobación de la pureza para el parámetro de especificidad de Synthroid 200ug (referencia y estándar) y Synthroid 25ug (referencia y estándar).
- Aclarar cómo fue determinado el parámetro de límite de cuantificación de levotiroxina en la validación y como fue evaluado en el método desarrollado para las muestras, tanto referencia como test.
- Aclarar el número del lote del medicamento test para Synthroid 88ug y el tamaño del lote, ya que en el formulario se registra el número 1701006 (500.000 tab) y el certificado de calidad adjunto es del lote 1000168728 (111.000 tab) aclarar la relación entre estos lotes o adjuntar el certificado del lote evaluado.
- Allegar los resultados de la prueba de solubilidad, en los términos establecidos en la Resolución 1124 de 2016.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.7.22. SYNTHROID 100 MCG TABLETAS

Expediente : 19930431
Radicado : 20191057230 / 20191093086
Fecha : 17/05/2019
Interesado : Lafrancol S.A.
Fabricante : Knoll LLC

Composición Cada tableta contiene 100 mg de Levotiroxina Sódica

Forma farmacéutica: Tableta

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

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

- En la validación del parámetro estabilidad de la solución para la muestra Synthroid 25ug del medicamento de prueba, la diferencia absoluta reportada entre los promedios del análisis inicial (t0) y el análisis final (t48h) fue de 4.0% y se dio concepto Cumple. Aclarar la aceptación de este valor si el criterio de aceptación para ese parámetro debía ser menor o igual a 3%.
- Aclarar cómo se realizó el cálculo y la aprobación de la pureza para el parámetro de especificidad de Synthroid 200ug (referencia y estándar) y Synthroid 25ug (referencia y estándar).
- Aclarar cómo fue determinado el parámetro de límite de cuantificación de levotiroxina en la validación y como fue evaluado en el método desarrollado para las muestras, tanto referencia como test.
- Aclarar el número del lote del medicamento test para Synthroid 100ug y el tamaño del lote, ya que en el formulario se registra el número 1701007 (500.000 tab) y el certificado de calidad adjunto es del lote 1000169346 (111.000 tab) Aclarar la relación entre estos lotes o adjuntar el certificado del lote evaluado.
- Allegar los resultados de la prueba de solubilidad, en los términos establecidos en la Resolución 1124 de 2016.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.7.23. SYNTHROID 112 MCG TABLETAS

Expediente : 19930432
Radicado : 20191057224 / 20191093090
Fecha : 17/05/2019
Interesado : Lafrancol S.A.
Fabricante : Knoll LLC

Composición Cada tableta contiene 112 mg de Levotiroxina Sódica

Forma farmacéutica: Tableta

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

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

- En la validación del parámetro estabilidad de la solución para la muestra Synthroid 25ug del medicamento de prueba, la diferencia absoluta reportada entre los promedios del análisis inicial (t0) y el análisis final (t48h) fue de 4.0% y se dio concepto Cumple. Aclarar la aceptación de este valor si el criterio de aceptación para ese parámetro debía ser menor o igual a 3%.
- Aclarar cómo se realizó el cálculo y la aprobación de la pureza para el parámetro de especificidad de Synthroid 200ug (referencia y estándar) y Synthroid 25ug (referencia y estándar).
- Aclarar cómo fue determinado el parámetro de límite de cuantificación de levotiroxina en la validación y como fue evaluado en el método desarrollado para las muestras, tanto referencia como test.
- Aclarar el número del lote del medicamento test para Synthroid 112ug y el tamaño del lote, ya que en el formulario se registra el número 1701010 (500.000 tab) y el certificado de calidad adjunto es del lote 1000170957 (111.000 tab) Aclarar la relación entre estos lotes o adjuntar el certificado del lote evaluado.
- Aclarar el número del lote del medicamento de referencia evaluado en el ensayo de disolución, ya que se adjunta el certificado del medicamento lote 1073427 y

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



se presentan los resultados del medicamento lote 1083365. Aclarar la relación entre estos lotes o adjuntar el certificado del lote evaluado.

- **Allegar los resultados de la prueba de solubilidad, en los términos establecidos en la Resolución 1124 de 2016.**

3.1.7.24. SYNTHROID 125 MCG TABLETAS

Expediente : 19930433
Radicado : 20191057244 / 20191093098
Fecha : 17/05/2019
Interesado : Lafranco S.A.
Fabricante : Knoll LLC

Composición Cada tableta contiene 125 mg de Levotiroxina Sódica

Forma farmacéutica: Tableta

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

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

- En la validación del parámetro estabilidad de la solución para la muestra Synthroid 25ug del medicamento de prueba, la diferencia absoluta reportada entre los promedios del análisis inicial (t0) y el análisis final (t48h) fue de 4.0% y se dio concepto Cumple. Aclarar la aceptación de este valor si el criterio de aceptación para ese parámetro debía ser menor o igual a 3%.
- Aclarar cómo se realizó el cálculo y la aprobación de la pureza para el parámetro de especificidad de Synthroid 200ug (referencia y estándar) y Synthroid 25ug (referencia y estándar).
- Aclarar cómo fue determinado el parámetro de límite de cuantificación de levotiroxina en la validación y como fue evaluado en el método desarrollado para las muestras, tanto referencia como test.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

- Aclarar el número del lote del medicamento test para Synthroid 125ug y el tamaño del lote, ya que en el formulario se registra el número 1701011 (500.000 tab) y el certificado de calidad adjunto es del lote 1000171103 (111.000 tab) Aclarar la relación entre estos lotes o adjuntar el certificado del lote evaluado.
- Allegar los resultados de la prueba de solubilidad, en los términos establecidos en la Resolución 1124 de 2016.

3.1.7.25. SYNTHROID® 150 MCG TABLETAS

Expediente : 19930434
Radicado : 20191058445 / 20191093103
Fecha : 17/05/2019
Interesado : Lafrancol S.A.
Fabricante : Knoll LLC

Composición Cada tableta contiene 150 mg de Levotiroxina Sódica

Forma farmacéutica: Tableta

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

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

- En la validación del parámetro estabilidad de la solución para la muestra Synthroid 25ug del medicamento de prueba, la diferencia absoluta reportada entre los promedios del análisis inicial (t0) y el análisis final (t48h) fue de 4.0% y se dio concepto Cumple. Aclarar la aceptación de este valor si el criterio de aceptación para ese parámetro debía ser menor o igual a 3%.
- Aclarar cómo se realizó el cálculo y la aprobación de la pureza para el parámetro de especificidad de Synthroid 200ug (referencia y estándar) y Synthroid 25ug (referencia y estándar).
- Aclarar cómo fue determinado el parámetro de límite de cuantificación de levotiroxina en la validación y como fue evaluado en el método desarrollado para las muestras, tanto referencia como test.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

- Aclarar el número del lote del medicamento test para Synthroid 150ug y el tamaño del lote, ya que en el formulario se registra el número 1701013 (500.000 tab) y el certificado de calidad adjunto es del lote 1000171486 (111.000 tab) Aclarar la relación entre estos lotes o adjuntar el certificado del lote evaluado.
- Aclarar el número del lote del medicamento de referencia evaluado en el ensayo de disolución, ya que se adjunta el certificado del medicamento lote 1067899 y se presentan los resultados del medicamento lote 1083567. Aclarar la relación entre estos lotes o adjuntar el certificado del lote evaluado.
- Allegar los resultados de la prueba de solubilidad, en los términos establecidos en la Resolución 1124 de 2016.

3.1.7.26. INDAPAMIDA 1.5 MG

Expediente : 20160722
Radicado : 20191058066
Fecha : 29/03/2019
Interesado : Eurofarma Colombia S.A.S
Fabricante : Eurofarma Colombia S.A.S

Composición: Cada cápsula contiene 1.5 mg de Indapamida

Forma farmacéutica: Cápsula

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

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

3.1.7.27. DALYRA® 10 MG TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

Expediente : 20160712
Radicado : 20191057994
Fecha : 29/03/2019
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
Fabricante : Alkem Laboratories Limited

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Composición: Cada tableta contiene 10 mg de Dalfampridina

Forma farmacéutica: Tabletas de liberación prolongada

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

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

- **Allegar el CVL de un país de referencia para Colombia.**
- **Aclarar por qué indica que no es aplicable la determinación del parámetro farmacocinético AUC0-Inf.**

3.1.7.28. URALNESS 1,5 MG TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20161423
Radicado : 20191066861
Fecha : 10/04/2019
Interesado : Laboratorios Mintlab S.A.A
Fabricante : Ind-Swift Limited

Composición: Cada tableta contiene 1.5 mg de Indapamida

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

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

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

3.1.7.29. KEPERTAN 500 MG

Expediente : 20025587
Radicado : 20181226712 / 20191090359
Fecha : 15/05/2019
Interesado : A-H-Robins S.A.S.
Fabricante : Colompack S.A.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición: Cada tableta contiene 500 mg de Levetiracetam

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019002940, emitido mediante Acta No. 38 de 2018, numeral 3.1.7.5, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 38 de 2018 SEM, numeral 3.1.7.5, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los perfiles de disolución para el producto Kepertan 500mg (Levetiracetam 500mg tabletas) fabricado por Colompack SA, frente al producto de la referencia Kepra 500mg (Levetiracetam 500mg tabletas) fabricado por UCB PHARMA SA.

3.1.7.30. NEURACT ®

Expediente : 20149165
Radicado : 20181159534 / 20191010531
Fecha : 22/01/2019
Interesado : Procaps S.A.
Fabricante : SK Chemicals co Ltd. Life Science Business

Composición: Cada parche contiene 13.3 mg de Rivastigmina

Forma farmacéutica: Transdérmico

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora anexo al radicado 20181159534, con el fin de continuar con la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

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

- De acuerdo con guías internacionales, para el estudio in vivo se recomienda realizarlo con la concentración de 9.5 mg/24 hr, aclarar por qué se realizó con una concentración mayor. Adicionalmente indicar si comercializarán otras

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



concentraciones en atención a que la posología para el producto de referencia indica que se debe iniciar con una dosis baja y luego ir aumentando.

- Para el estudio de irritación, allegar el protocolo, indicar el diseño utilizado, aclarar si se realizó el estudio frente a controles positivos o negativos y justificar por qué se realizó durante solo 24 horas teniendo en cuenta que en guías internacionales se recomienda realizarlo en mínimo 21 días.
- Para el estudio de adhesión, allegar el protocolo, indicar el diseño utilizado y justificar por qué se realizó cada 6 horas, teniendo en cuenta que en guías internacionales se recomienda evaluarse al menos cada 4 horas.
- Aclarar por qué en el formato de presentación se indica que no se utilizó anticoagulante.
- Indique el tamaño del lote V021301 utilizado en el estudio y si corresponde a un lote industrial o a un lote piloto. Lo anterior de acuerdo con el numeral 7.3.1: “Las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Cuando esto no es posible, se pueden utilizar lotes piloto o lotes de producción de pequeña escala, siempre que su tamaño no sea menor al 10% del tamaño de los lotes de producción esperado, o 100.000 unidades, lo que sea mayor, y que se fabriquen con la misma formulación, equipos similares y procesos previstos para los lotes de producción industrial. Un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda.”
- Allegar los respectivos soportes cromatográficos de los voluntarios y de la validación y las secuencias analíticas, por cuanto lo allegado es ilegible.
- Allegar certificado de análisis del producto de referencia.
- Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló la etapa clínica del estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016. En el formato de presentación hacen mención del folio 19, sin embargo lo allegado en dicho folio es una carta emitida por el mismo centro que desarrolló la parte analítica y de fecha de 2018 y el estudio es de 2013.
- Allegar la carta del CEI con la aprobación del protocolo y del consentimiento informado en idioma español o inglés.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- El interesado debe certificar que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación que puedan alterar la absorción del fármaco, y que el producto de prueba es idéntico al producto farmacéutico que presenta para su registro (numeral 7.8 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016).

3.1.7.31. CARBONATO DE LITIO

Expediente : 20142693
Radicado : 20181056999 / 20191081344
Fecha : 03/05/2019
Interesado : Momenta Farmaceutica S.A.
Fabricante : Eurofarma Laboratorios S.A.

Composición: Cada tableta contiene 450 mg de Carbonato de Litio

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019001685 emitido mediante Acta No. 22 del 2018, numeral 3.1.7.12, con el fin de continuar con la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de Comisión Revisora, recomienda negar los perfiles de disolución presentados como soporte del registro sanitario nuevo, por cuanto no se dio cumplimiento a los requerimientos del Acta No. 22 de 2018 SEM, numeral 3.1.7.12. No se allegaron los estudios de bioequivalencia in vivo frente al producto de referencia, en condiciones de ayuno y postprandiales.

3.1.8 PROTOCOLO DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

3.1.8.1. CARBAMAZEPINA TABLETAS

Expediente : 44969
Radicado : 20191108044
Fecha : 07/06/2019
Interesado : Laboratorios Laproff S.A
Fabricante : Laboratorio Profesional Farmacéutico Laproff S.A.

Composición: Cada tableta contiene 200 mg de Carbamazepina

Forma farmacéutica: Tableta

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

Adjuntar el soporte que se utilizó para la determinación del coeficiente de variación para el cálculo del tamaño muestral establecida en el protocolo, la cual corresponde a 18%.

Tomando como base el coeficiente de variación propuesto en el protocolo (folio 81), se considera que el tamaño de muestra debe ser mayor al propuesto, debe allegar la justificación para el número de sujetos previsto. Ahora bien, si una vez revisado el diseño del estudio se considera modificarlo, allegar nuevamente la información completa para la determinación del tamaño de la muestra.

Justificar por qué no aparece como criterios de exclusión los siguientes: historia de enfermedades relevantes, problemas gastrointestinales, trastornos compulsivos, depresivos o hepáticos, antecedentes cirugía gástrica, terapia farmacológica, Test para VIH, hepatitis B y C.

Justificar porque no se encuentra en el protocolo el consumo de agua antes (1 a 2 horas) y después de la administración del medicamento (1 a 2 horas).

Justificar porque no se evidencia la aprobación de la remuneración a los voluntarios por parte del comité de ética.

Incluir en protocolo del estudio que los resultados de los estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) deberán ser comunicados al INVIMA cuando estos lleguen a su fin o cuando se abandonen dentro de los 30 días calendario siguiente a la fecha de su finalización o abandono.

Indicar porque no se establece en el consentimiento informado acerca de un seguro médico que cubra posibles lesiones relacionadas con la participación en el estudio clínico.

Indicar porque no se establece en el consentimiento informado la generación del compromiso de comunicar o notificar cualquier información nueva sobre el medicamento de estudio

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

3.1.8.2. LEVOTIROXINA SÓDICA 100 µG TABLETAS

Expediente : 19974623
Radicado : 20181072080 / 20191028697
Fecha : 18/02/2019
Interesado : Procaps S.A.
Fabricante : Procaps S.A.

Composición: Cada tableta contiene 100 mcg de Levotiroxina Sódica

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos contemplar la posibilidad de que el estudio de Protocolo de Bioequivalencia para el producto Levotiroxina sódica 100 µg tabletas, aun siendo una molécula de índice estrecho terapéutico se evalúe con rangos de aceptación de 80.0-125.0%

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

- Como bien lo menciona en su escrito, la Levotiroxina Sódica es una molécula de estrecho índice terapéutico. Al ser de estrecho índice terapéutico, en la administración del medicamento, se genera la posibilidad de llegar a una concentración plasmática por debajo de su concentración mínima efectiva constituyendo un fallo terapéutico o por el contrario su concentración plasmática se encuentre por encima de la concentración mínima tóxica con la manifestación de efectos adversos. Para estos medicamentos, una pequeña diferencia en biodisponibilidad podría provocar niveles fuera de la ventana terapéutica.
- Que cada país dentro de su normativa sanitaria establece un listado de moléculas de estrecho índice terapéutico y los parámetros evaluativos para estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia. En este caso puntual por ejemplo México no considera la Levotiroxina como una molécula de estrecho índice terapéutico.
- La resolución 1124 de 2016, establece en su numeral 7.7. Rangos de aceptación para estudios de Bioequivalencia, que para la evaluación de la relación AUC 0-t para IFAs con un índice terapéutico estrecho (NTI) el rango de aceptación de bioequivalencia (BE) debe restringirse de 90,00 a 111,11% y para la relación de Cmax, si el IFA posee un índice terapéutico estrecho, puede ser necesario restringir a 90,00 a 111,11%.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Que en el diario oficial No. 49.836 de 6 de abril de 2016 se publica la **RESOLUCIÓN 1124 DE 5 DE ABRIL DE 2016**, expedida por el **MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL**, y que el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos de Invima velará por el cumplimiento de la misma.

Dado todo lo anteriormente mencionado, los medicamentos que contengan una molécula de estrecho índice terapéutico se evaluarán en Colombia según lo establecido en la Resolución 1124 de 2016, con un rango de aceptación de Bioequivalencia entre 90,0 a 111,11%. En tal sentido los estudios de medicamentos que contenga el API de Levotiroxina se evaluarán con rangos de aceptación de 90,0 a 111,11%.

3.1.9 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN

3.1.9.1. CHAMPIX® 0,5 mg TABLETAS RECUBIERTAS CHAMPIX® 1,0 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 19980462 / 19980463
Radicado : 20181218125 / 20181218126 / 20191111533 / 20191111403
Fecha : 12/06/2019
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

- Cada tableta contiene 0.5 mg de Vareniclina Tartrato
- Cada tableta contiene 1.0 mg de Vareniclina Tartrato

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Coadyuvante en la terapia para dejar de fumar

Contraindicaciones:

Alergia a los componentes de la fórmula. Producto de uso delicado que solo debe ser administrado bajo vigilancia médica. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia. No exceda la dosis prescrita. Depresión e ideación suicida.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta a los Autos No. 2019002800 y 2019002893 emitidos mediante Acta No.

Acta No. 23 de 2019 SEM

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



37 de 2018 numeral 3.1.9.7, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- 1 Modificación de dosificación
- 2 Modificación de contraindicaciones
- 3 Modificación de precauciones o advertencias
- 4 Información para Prescribir Versión 21.0 de 26 de julio de 2018

Nueva dosificación

Posología y método de administración

(...)

Uso en pacientes pediátricos:

No se recomienda usar vareniclina en pacientes pediátricos, debido a que la eficacia en esta población no ha sido demostrada.

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a la vareniclina o a cualquiera de los excipientes del producto.

(...)

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales en el uso

(...)

Se realizó un estudio de gran tamaño aleatorizado, doble ciego, (...), en comparación con placebo.

(...)

CONCEPTO: Revisado el estudio clínico A3051073 que incluye grupos etarios de 12 a 19 años, la Sala Especializada de Medicamentos encuentra que los resultados de eficacia no fueron alcanzados con respecto al placebo, por tanto, la Sala recomienda negar la indicación en el grupo etario en menores de 18 años.

Adicionalmente, la Sala llama a revisión de oficio para que el interesado justifique con información clínica actualizada la verdadera utilidad del producto en mayores de 18 años.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.9.2. DOLEX NIÑOS GOTAS (SOLUCIÓN)

Expediente : 19933740
Radicado : 20191069852
Fecha : 12/04/2019
Interesado : GSK CH Colombia S.A.S.

Composición: Cada 1 mL contiene 100 mg de Acetaminofén

Forma farmacéutica: Solución

Indicaciones:
Analgésico, antipirético

Contraindicaciones: hipersensibilidad al acetaminofén.

Precauciones y advertencias:

Consulte a su médico si los síntomas persisten o empeoran o si presentan nuevos síntomas como edema o enrojecimiento. En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de iniciar el tratamiento. El metil - propil - parahidrobenzoatos (metil parabeno y propil parabeno) pueden causar reacciones alérgicas posiblemente retardadas. Manténgase fuera del alcance de los niños.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones

Información para Prescribir Versión 10 (Marzo 2019) GDS V7.0

Información para el consumidor Versión 10 (Marzo 2019) GDS V7.0 (esta información será usada para la generación de textos en etiquetas)

Nueva dosificación

Información para prescribir

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN:

Se administra únicamente por vía oral.

1. Busque la dosis de acuerdo al peso actual del bebe (use las edades únicamente como guía).

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2. Presione (empuje) fuertemente la tapa de seguridad hacia abajo y sin dejar de presionar, gírela para abrir.
3. Mida la cantidad exacta de líquido en el dosificador que viene con el producto, el cual está graduado en mililitros y le permite medir la dosis de acuerdo al peso.
4. Haga que él bebe tome el líquido. Si él bebe excedió la dosis recomendada, debe acudir inmediatamente al médico.

Peso (Kilogramos)	Edad (meses)	Dosis (mL)
5	2	0,7
6	3	0,9
7 – 8	4 - 8	1
9	9 - 12	1,3
10 – 11	13 – 18	1,5
12 - 13	19 - 24	1,8

- Bebes de 2 mes a 24 meses de edad: La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg la cual debe ser administrada en dosis divididas de 10 - 15 mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.
- No exceder la dosis recomendada.
- No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas.
- Siempre se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia con la duración de tratamiento más corto.
- No use por más de 3 días sin consultar al médico.
- Bebes menores de 1 mes: no recomendado.
- Tratamiento de la fiebre en bebes de 2 - 3 meses: Si la fiebre persiste por más de 24 horas (4 dosis), consultar con el médico para descartar que la fiebre puede deberse una infección seria
- Fiebre pos vacunaciones para bebes de 2 - 3 meses:
 - Una dosis única de 10 - 15 mg/Kg para el alivio sintomático de la fiebre seguida a la vacunación. Si es requerida una segunda dosis, dejar un espacio de al menos 4 horas entre las dosis. Consultar al médico si la fiebre persiste luego de una segunda dosis.
 - Es recomendado seguir las guías de práctica clínica local donde estén disponible.

Administrar el medicamento con el dosificador que viene con el producto, que está graduado en mililitros; lavarlo secarlo y almacenarlo cuidadosamente con el producto conservando la caja que contiene información importante que debe ser leída.

SOBREDOSIS:

Información para prescribir

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La sobredosificación con Acetaminofén puede causar falla hepática lo cual puede requerir un trasplante de hígado o conducir a la muerte. Se han observado casos de pancreatitis aguda, usualmente con disfunción y toxicidad hepática. En el caso de una sobredosis se requiere manejo médico inmediato, así no se presenten síntomas de sobredosificación.

Si excedió la dosis recomendada o sospecha una sobredosis, acudir inmediatamente al hospital o centro médico aún si el paciente se siente bien o no presenta ningún síntoma, esto debido al riesgo de daño hepático retardado si no se trata.

Antídoto: N-acetilcisteína o Metionina.

Información para el consumidor:

DOSIS Y ADMINISTRACION: Para bebés de 2 a 24 meses: Administre únicamente por vía oral. Elija la dosis según el peso actual del bebe (use la edad únicamente como guía). Presione fuertemente la tapa hacia abajo y sin dejar de presionar, gírela a la izquierda. Mida la cantidad exacta de líquido en el dosificador que viene con el producto, la cual está graduado en mililitros y le permite medir la dosis de acuerdo al peso. Haga que él bebe tome el producto y posteriormente lave el dosificador con agua, séquelo y guárdelo con el producto. Si excedió la dosis recomendada, acudir inmediatamente al médico.

Para saber la dosis adecuada siga la tabla o consulte a su médico:

Peso (Kilogramos)	Edad (meses)	Dosis (mL)
5	2	0,7
6	3	0,9
7 – 8	4 - 8	1
9	9 - 12	1,3
10 – 11	13 – 18	1,5
12 - 13	19 - 24	1,8

- Menores de 1 mes: no recomendado.
- La dosis máxima en 24 horas es 60 mg/kg distribuida en dosis individuales de 10 - 15 mg/kg.
- No exceder la dosis recomendada.
- No administrar más de 4 dosis en 24 horas.
- Debe esperar mínimo 4 horas entre cada dosis.
- Debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia y durante el período de tiempo más corto.
- No usar por más de 3 días sin consultar al médico.
- Fiebre en bebés de 2 - 3 meses: Si persiste por más de 24 horas (después de 4 dosis), consulte rápidamente al médico para diagnosticar si se debe a una infección seria.
- Fiebre posterior a la vacunación en bebés de 2 - 3 meses: Dosis única de 10 – 15 mg/Kg para el alivio sintomático de la fiebre después de la vacunación. Si se requiere una segunda dosis, espere al menos 4 horas. Consulte al médico si la fiebre persiste después de una segunda dosis. Se recomienda seguir las guías de práctica clínica local donde esté disponible.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Información para el consumidor:

Si excedió la dosis recomendada, acudir inmediatamente al hospital incluso si no tiene síntomas, debido al riesgo de falla hepática. Se han observado casos de pancreatitis aguda, usualmente con disfunción y toxicidad hepática.

Nuevas contraindicaciones

Información para prescribir:

El Acetaminofén está contraindicado en personas con historial previo de hipersensibilidad al Acetaminofén o a los excipientes

Información para el consumidor:

No usar si es alérgico al Acetaminofén o a otro ingrediente del producto

Nuevas precauciones o advertencias

Información para prescribir:

- Contiene Acetaminofén. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen Acetaminofén puede conducir a una sobredosis.
- La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática, la cual puede requerir trasplante de hígado o conducir a la muerte.
- Una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén. En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento.
- Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal o que tienen sepsis.
- En pacientes con estados de deficiencia de glutatión, el uso de Acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.
- Este producto contiene metilparabeno y propilparabeno, los cuales pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).
- Si los síntomas persisten, consulte a su médico.
- Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.

Información para el consumidor:

Contiene Acetaminofén.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No recomendado para menores de 1 mes. No usar este medicamento si el bebé está usando otro que tiene acetaminofén ya que puede conducir a una sobredosis. No administrar más de la dosis recomendada ya que puede causar daño grave al hígado que puede conducir a la muerte. Siempre leer y seguir lo descrito en el empaque. Consultar al médico antes de usar si el bebé: tiene problemas en hígado o riñón; está bajo de peso o desnutrido (es posible que deba evitar consumir el producto por completo o limitar la cantidad que pueda tomar); tiene una infección severa, está gravemente desnutrido o bajo de peso (puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica cuyos signos incluyen: respiración profunda, rápida, con dificultad; sensación de malestar/nauseas o de estar enfermo/vómito, pérdida del apetito. Debe contactar al médico de inmediato si presenta una combinación de estos síntomas). Tiene metilparabeno y propilparabeno los cuales pueden causar reacciones alérgicas. Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños. Consultar al médico si los síntomas persisten.

Nuevas reacciones adversas

Información para el consumidor:

Suspender el uso del producto y consultar inmediatamente al médico si presenta: reacciones alérgicas como erupción o picazón en la piel, con o sin dificultad para respirar o hinchazón en los labios, lengua, garganta o cara; sarpullido en la piel, descamación, o úlceras en la boca; hematomas sin justificación o sangrado; ha experimentado problemas respiratorios con el ácido acetilsalicílico o antiinflamatorios no esteroideos y experimenta una reacción similar con este producto. Estas reacciones son raras.

Nuevas interacciones

Información para prescribir:

El uso regular, diario y prolongado de Acetaminofén puede potencializar el efecto anticoagulante de la warfarina y otras cumarinas, incrementando el riesgo de sangrado; dosis ocasionales no tienen efectos significativos.

Información para el consumidor:

Asegúrese de consultar al médico antes de usarlo si está tomando warfarina u otros anticoagulantes.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos, únicamente con la siguiente información:

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Modificación de dosificación
Modificación de contraindicaciones
Modificación de precauciones o advertencias
Modificación de reacciones adversas
Modificación de interacciones

Nueva dosificación

Información para prescribir

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN:

Se administra únicamente por vía oral.

Busque la dosis de acuerdo al peso actual del bebe (use las edades únicamente como guía).

Presione (empuje) fuertemente la tapa de seguridad hacia abajo y sin dejar de presionar, gírela para abrir.

Mida la cantidad exacta de líquido en el dosificador que viene con el producto, el cual está graduado en mililitros y le permite medir la dosis de acuerdo al peso.

Haga que él bebe tome el líquido. Si él bebe excedió la dosis recomendada, debe acudir inmediatamente al médico.

Peso (Kilogramos)	Edad (meses)	Dosis (mL)
5	2	0,7
6	3	0,9
7 – 8	4 - 8	1
9	9 - 12	1,3
10 – 11	13 – 18	1,5
12 - 13	19 - 24	1,8

- Bebes de 2 mes a 24 meses de edad: La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg la cual debe ser administrada en dosis divididas de 10 - 15 mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.
- No exceder la dosis recomendada.
- No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas.
- Siempre se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia con la duración de tratamiento más corto.
- No use por más de 3 días sin consultar al médico.
- Bebes menores de 1 mes: no recomendado.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Tratamiento de la fiebre en bebés de 2 - 3 meses:** Si la fiebre persiste por más de 24 horas (4 dosis), consultar con el médico para descartar que la fiebre puede deberse a una infección seria
- **Fiebre pos vacunaciones para bebés de 2 - 3 meses:**
 - Una dosis única de 10 - 15 mg/Kg para el alivio sintomático de la fiebre seguida a la vacunación. Si es requerida una segunda dosis, dejar un espacio de al menos 4 horas entre las dosis. Consultar al médico si la fiebre persiste luego de una segunda dosis.
 - Es recomendado seguir las guías de práctica clínica local donde estén disponible.

Administrar el medicamento con el dosificador que viene con el producto, que está graduado en mililitros; lavarlo secarlo y almacenarlo cuidadosamente con el producto conservando la caja que contiene información importante que debe ser leída.

SOBREDOSIS:

La sobredosificación con Acetaminofén puede causar falla hepática lo cual puede requerir un trasplante de hígado o conducir a la muerte. Se han observado casos de pancreatitis aguda, usualmente con disfunción y toxicidad hepática. En el caso de una sobredosis se requiere manejo médico inmediato, así no se presenten síntomas de sobredosificación.

Si excedió la dosis recomendada o sospecha una sobredosis, acudir inmediatamente al hospital o centro médico aún si el paciente se siente bien o no presenta ningún síntoma, esto debido al riesgo de daño hepático retardado si no se trata.

Antídoto: N-acetilcisteína o Metionina.

Nuevas contraindicaciones

El Acetaminofén está contraindicado en personas con historial previo de hipersensibilidad al Acetaminofén o a los excipientes

Hepatitis, insuficiencia hepática.

Nuevas precauciones o advertencias

- **Contiene Acetaminofén.** No usar con otros productos que contengan Acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen Acetaminofén puede conducir a una sobredosis.
- **La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática, la cual puede requerir trasplante de hígado o conducir a la muerte.**

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén. En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento.
- Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal o que tienen sepsis.
- En pacientes con estados de deficiencia de glutatión, el uso de Acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.
- Este producto contiene metilparabeno y propilparabeno, los cuales pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).
- Si los síntomas persisten, consulte a su médico.
- Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.

Nuevas reacciones adversas

Muy raras. <1/10.000: Trombocitopenia, anafilaxis, reacciones de hipersensibilidad cutánea incluyendo erupción en piel, angioedema, síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Broncoespasmo en pacientes sensibles al ácido acetilsalicílico y otros AINEs. Disfunción hepática.

Nuevas interacciones

El uso regular, diario y prolongado de Acetaminofén puede potencializar el efecto anticoagulante de la warfarina y otras cumarinas, incrementando el riesgo de sangrado; dosis ocasionales no tienen efectos significativos.

Los documentos de información para prescribir e información para el paciente deben ajustarse al presente concepto.

3.1.9.3. DULCOLAX COMFORT CÁPSULA BLANDA

Expediente : 20020473
Radicado : 20181228282 / 20191112401
Fecha : 13/06/2018
Interesado : Procaps S.A.

Composición :

Cada cápsula contiene 200 mg de Ducosato de sodio 50% (equivalente a 100mg de Ducosato Sódico)

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

Alivio de la constipación y ablandamiento de las heces para facilitar la evacuación.

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

- Modificación de Posología
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de Reacciones Adversas
- Información Para Prescribir IP CCDS V1 LRC 04 Jun 18. Revisión: Octubre 2018

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

- Modificación de Posología
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de Reacciones Adversas
- Información Para Prescribir IP CCDS V1 LRC 04 Jun 18. Revisión: Octubre 2018

Nueva Posología y Grupo etario

Alivio de estreñimiento ocasional

Adultos y niños de 12 años de edad o más: La dosis recomendada aprobada es de 100 mg a 300 mg como dosis única o dividida. La dosis máxima diaria no debe exceder los 500mg.

No se recomienda el uso de Dulcolax Comfort® en niños menores de 12 años.
Dulcolax Comfort® produce movimientos intestinales generalmente en 12 a 72 horas.

Preparación de procedimientos radiológicos abdominales

Adultos y niños de 12 años de edad o más: 400 mg antes del procedimiento. La dosificación puede ser modificada con base en el criterio médico.

Para la preparación de procedimientos radiológicos abdominales DULCOLAX COMFORT® debe usarse bajo supervisión médica.

Duración del tratamiento

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Debe aconsejarse al paciente que consulte a un médico cuando el estreñimiento persiste o empeora durante el tratamiento o cuando se necesitan laxantes durante un período de tiempo prolongado.

Nuevas contraindicaciones

Dulcolax Comfort® está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad al docusato o cualquiera de sus excipientes.
- Dolor abdominal no relacionado al estreñimiento.
- Náuseas o vómitos
- Embarazo.

Evítese el uso prolongado de este medicamento.

Nuevas Reacciones adversas

Trastornos Gastrointestinales

Diarrea, náuseas, dolor abdominal.

Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos

Frecuencia desconocida: Rash y prurito.

3.1.9.4. DECA - DURABOLIN® 50 MG

Expediente : 19912744

Radicado : 20191095121

Fecha : 21/05/2019

Interesado : Aspen Colombiana S.A.S.

Composición: Cada mL contiene 50 mg de Decanoato de Nandrolona

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

- Tratamiento de osteoporosis.
- Como coadyuvante en terapias específicas y medidas dietarias, en estados patológicos caracterizados por un balance negativo de nitrógeno.
- Tratamiento de anemia de falla renal crónica, anemia aplásica y anemia debida a terapia citotóxica.

Contraindicaciones:

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Embarazo. Carcinoma conocido o sospechoso de próstata o de seno en hombres. Hipersensibilidad al principio activo o excipientes, incluyendo aceite de maní. Deca-durabolin está por tanto contraindicado en pacientes alérgicos al maní o soya. Contiene alcohol bencílico y por lo tanto no debe ser administrado en lactantes y/o prematuros.

Advertencias: lactancia. Adminístrese con precaución en pacientes con trastornos cardiovasculares, disfunción renal o hepática, epilepsia o migraña.

Precauciones: si se desarrollan signos de virilización, debe considerarse interrumpir el tratamiento con aval del paciente.

Se recomienda vigilar a los pacientes con cualquiera de las siguientes condiciones:

- insuficiencia cardiaca latente o manifiesta, disfunción renal, hipertensión o migraña (o historia de estas condiciones), debido a que los esteroides anabólicos pueden inducir ocasionalmente la retención de líquidos.
- crecimiento estatural incompleto, ya que los esteroides anabólicos a dosis elevadas pueden acelerar el cierre hipofisiario.
- diabetes mellitus: deca-durabolin puede mejorar la tolerancia a la glucosa y por tanto disminuir la necesidad de insulina y otros medicamentos anti-diabéticos en pacientes diabéticos.
- metástasis esquelética de carcinoma mamario: en estos pacientes puede desarrollarse hipercalcemia como resultado de la terapia con esteroides anabólicos. El último puede ser indicativo de una respuesta tumoral positiva al tratamiento hormonal. No obstante, la hipercalcemia debe ser tratada de forma apropiada como primera medida y una vez restablecidos los niveles normales de calcio, las terapias hormonales pueden ser continuadas.
- disfunción hepática.
- el mal uso de los esteroides anabólicos para mejorar la habilidad en deportes conlleva graves riesgos para la salud y está por ser contraindicado.

Deca-durabolin contiene aceite de maní y no debe ser tomado/aplicado en pacientes en quienes se sabe son alérgicos al maní. Como hay una posible relación entre la alergia al maní y la alergia a la soya, los pacientes con alergia a la soya deben también evitar deca-durabolin.

Deca-durabolin contiene 100 mg de alcohol bencílico por ml de solución y no debe ser dado a bebés prematuros o recién nacidos. El alcohol bencílico puede ocasionar reacciones tóxicas y reacciones anafilactoides en recién nacidos y niños hasta 3 años de edad.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para Prescribir Versión IPP 05-2019

Nueva dosificación

Adultos (incluye adultos mayores):

- Para el tratamiento de la osteoporosis: 50 mg una vez cada 3 semanas.
- Coadyuvante en terapias específicas y medidas dietarias, en estados patológicos caracterizados por un balance negativo de nitrógeno: 25 a 50 mg cada 2 semanas.

NOTA: Para un efecto terapéutico óptimo, es necesario administrar cantidades adecuadas de vitaminas, minerales y proteínas mediante una dieta rica en calorías.

Para el tratamiento de la anemia causada por:

- Insuficiencia renal crónica: 100-200 mg una vez por semana.
- Anemia aplásica: 50-150 mg una vez por semana.
- Terapia citotóxica: 200 mg una vez por semana, comenzando 2 semanas antes del inicio de la terapia citotóxica. Este tratamiento debe continuarse durante toda la terapia citotóxica y, posteriormente, durante el período de recuperación hasta que el conteo de células sanguíneas vuelva a la normalidad.

Después de obtener una mejoría satisfactoria o una normalización del conteo de las células sanguíneas, el tratamiento debe retirarse gradualmente con base en un control regular de los parámetros hematológicos. Si se produce una recaída en cualquier momento mientras se reduce la dosis o después de suspender el tratamiento, debe considerarse volver a administrar la terapia.

NOTA: El inicio de un efecto terapéutico puede variar ampliamente entre los pacientes. Se debe suspender la administración si no se produce una respuesta satisfactoria después de 3 a 6 meses de tratamiento.

Población pediátrica:

La seguridad y la eficacia no se han determinado adecuadamente en niños y adolescentes. Los niños pre-púberes en tratamiento con Deca-Durabolin® deben tratarse con precaución

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de uso

Examen médico:

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los médicos deben considerar monitorear a los pacientes que reciben Deca-Durabolin® antes del inicio del tratamiento, a intervalos trimestrales durante los primeros 12 meses y anualmente después, para evaluar los siguientes parámetros:

- Examen rectal digital (DRE por sus siglas en inglés) de la próstata y PSA (Antígeno prostático específico, por sus siglas en inglés) para excluir una hiperplasia benigna de próstata o un cáncer de próstata subclínico.
- Hematocrito y hemoglobina para excluir una policitemia.

Condiciones que necesitan supervisión:

Los pacientes, especialmente los adultos mayores, con las siguientes condiciones deben ser monitoreados:

- Tumores

Carcinoma mamario, hipernefoma, carcinoma bronquial y metástasis esqueléticas. Estos pacientes pueden desarrollar hipercalcemia espontáneamente, también durante la terapia con esteroides anabólicos. Esto último puede ser indicativo de una respuesta tumoral positiva al tratamiento hormonal. Sin embargo, la hipercalcemia debe tratarse primero de manera adecuada y, después de restablecer los niveles normales de calcio, la terapia hormonal puede reanudarse.

- Condiciones preexistentes

En pacientes con insuficiencia/enfermedad cardíaca, renal o hepática preexistente, el tratamiento con esteroides anabólicos puede causar complicaciones caracterizadas por edema con o sin insuficiencia cardíaca congestiva. En tales casos, el tratamiento debe suspenderse de forma inmediata.

Los pacientes que padecieron de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, hepática o renal, hipertensión, epilepsia o migraña deben ser monitoreados debido al riesgo de deterioro o recaída de la enfermedad. En tales casos, el tratamiento debe suspenderse de forma inmediata.

- Diabetes mellitus

Deca-Durabolin® puede mejorar la tolerancia a la glucosa en pacientes diabéticos

- Terapia anticoagulante

El Deca-Durabolin® puede mejorar la acción anticoagulante de los agentes tipo cumarina

Embarazo, lactancia y fertilidad

Deca-Durabolin® está contraindicado en mujeres embarazadas

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Embarazo:

No existen datos adecuados sobre la utilización de Deca-Durabolin® en mujeres embarazadas. En vista del riesgo de virilización del feto, el Deca-Durabolin® no debe usarse durante el embarazo. El tratamiento con Deca-Durabolin® debe suspenderse cuando se produce un embarazo.

Lactancia:

No existen datos adecuados sobre el uso de Deca-Durabolin® durante la lactancia. Por lo tanto, el Deca-Durabolin® no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad:

En los hombres, el tratamiento con Deca-Durabolin® puede conducir a trastornos de la fertilidad por medio de la restricción de la formación de espermatozoides. En mujeres, el tratamiento con Deca-Durabolin® puede conducir a un ciclo menstrual poco frecuente o restringido.

Excipientes:

Deca-Durabolin® contiene aceite de maní y no debe ser administrado/aplicado en pacientes con alergias conocidas al maní. Dado que existe una posible relación entre la alergia al maní y la alergia a la soya, los pacientes con alergia a la soya también deben evitar la administración de Deca-Durabolin®.

Deca-Durabolin® contiene 100 mg de alcohol bencílico por mL de solución y no debe administrarse a bebés prematuros ni a neonatos. El alcohol bencílico puede causar reacciones tóxicas y anafilactoides en infantes y en niños de hasta 3 años.

Nuevas reacciones adversas

1. Debido a la naturaleza del Deca-Durabolin®, los efectos secundarios no pueden revertirse rápidamente mediante la suspensión del medicamento. En general, los compuestos inyectables pueden causar una reacción local en el sitio de inyección.
2. Los siguientes efectos adversos pueden ocurrir dependiendo de la dosis, la frecuencia y el período total de administración de Deca-Durabolin®

Clasificación por órganos y sistemas	Término de MedDRA
Trastornos endocrinos	Virilismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperlipidemia
Trastornos psiquiátricos	Libido aumentada
Trastornos vasculares	Hipertensión

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por órganos y sistemas	Término de MedDRA
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disfonía
Trastornos gastrointestinales	Náusea
Trastornos hepatobiliares	Función hepática anormal Peliosis hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné Erupción Prurito Hirsutismo
Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conectivo	Fusión prematura de las epífisis
Trastornos renales y urinarios	Flujo de orina disminuido
Trastornos mamarios y del sistema reproductivo	Hiperplasia prostática benigna Priapismo Pene agrandado Clítoris agrandado Oligomenorrea Amenorrea Conteo disminuido de espermatozoides
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Edema Reacción del sitio de inyección
Investigaciones	Disminución de las lipoproteínas de alta densidad Hemoglobina aumentada
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento	Uso inapropiado intencional

Los términos utilizados para describir los efectos indeseables anteriores, también incluyen sinónimos y términos relacionados.

Abuso y dependencia del fármaco:

Los esteroides androgénicos anabólicos (AAS), a menudo en combinación con testosterona, han sido objeto de abuso a dosis superiores a las recomendadas para la indicación aprobada. Se han reportado las siguientes reacciones adversas adicionales en el contexto del abuso de AAS/testosterona:

- Trastornos endocrinos: Hipogonadismo secundario¹.
- Trastornos psiquiátricos: Depresión¹, hostilidad¹, agresión¹, trastorno psicótico¹, manía¹, paranoia¹, delirio e irritabilidad.
- Trastornos cardiovasculares: Infarto de miocardio¹, insuficiencia cardíaca^{1,2}, insuficiencia cardíaca crónica^{1,2}, paro cardíaco^{1,2}, muerte cardíaca súbita¹, hipertrofia

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cardíaca^{1,2}, miocardiopatía^{1,2}, arritmia ventricular^{1,2}, taquicardia ventricular¹, eventos tromboticos venosos/arteriales y eventos embólicos (incluyendo trombosis venosa profunda, embolia pulmonar¹, trombosis de la arteria coronaria^{1,2}, oclusión de la arteria carótida^{1,2}, trombosis del seno venoso intracraneal^{1,2}), accidente cerebrovascular¹ y accidente cerebrovascular isquémico.

- Trastornos hepatobiliares: Colestasis¹, lesión hepática¹, ictericia¹ y fallo hepático¹.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Alopecia¹.
- Trastornos mamarios y del sistema reproductivo: Atrofia testicular¹, azoospermia¹, ginecomastia¹, infertilidad (en hombres) y atrofia mamaria (en mujeres).
- ¹ Ha sido reportado con Deca-Durabolin®.
- ² Con resultados fatales en algunos casos.

Población pediátrica:

Se han reportado los siguientes efectos indeseables en niños pre-púberes que utilizan andrógenos: desarrollo sexual precoz, aumento de la frecuencia de erecciones, alargamiento fálico y cierre epifisario prematuro.

Nuevas interacciones

Los agentes inductores de enzimas pueden disminuir y los fármacos inhibidores de enzimas pueden aumentar los niveles de nandrolona. Por lo tanto, puede ser necesario un ajuste de la dosis de Deca-Durabolin®.

Insulina y otros medicamentos antidiabéticos:

Los esteroides anabólicos pueden mejorar la tolerancia a la glucosa y disminuir la necesidad de insulina o de otros medicamentos antidiabéticos en pacientes diabéticos. Por lo tanto, los pacientes con diabetes mellitus deben ser monitoreados especialmente al principio o al final del tratamiento y a intervalos periódicos durante el tratamiento con Deca-Durabolin®.

Terapia anticoagulante:

Las dosis altas de Deca-Durabolin® pueden aumentar la acción anticoagulante de los agentes tipo cumarina. Por lo tanto, durante la terapia se requiere una estrecha vigilancia del tiempo de protrombina y, de ser necesario, una reducción de la dosis del anticoagulante.

ACTH o corticosteroides:

La administración simultánea de esteroides anabólicos con ACTH o corticosteroides puede aumentar la formación de edema; por lo tanto, estos principios activos deben administrarse con precaución, particularmente en pacientes con enfermedad cardíaca o hepática o en pacientes predispuestos a la formación de edema.

Interacciones en las pruebas de laboratorio:

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Los esteroides anabólicos pueden disminuir los niveles de globulina fijadora de tiroxina, lo que resulta en una disminución de los niveles séricos totales de T4 y aumenta la captación de resina de T3 y T4. Sin embargo, los niveles de hormona tiroidea libre permanecen sin cambios y no existe evidencia clínica de disfunción tiroidea.

Eritropoyetina humana recombinante:

La combinación de Deca-Durabolin® (50-100 mg/semana) con rhEPO (eritropoyetina humana recombinante), especialmente en mujeres, puede permitir una reducción de la dosis de eritropoyetina para reducir la anemia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda llamar a revisión de oficio a los productos que contengan el principio activo nandrolona, para evaluar a la luz del estado del arte, la real utilidad y seguridad de los productos que lo contengan en las indicaciones aceptadas. Dado que en el contexto actual, la Sala considera que este principio activo esta ventajosamente sustituido en dichas indicaciones.

3.1.9.5. METICORTEN ® 50 MG TABLETAS

Expediente : 20077036
Radicado : 20191096328
Fecha : 22/05/2019
Interesado : Aspen Colombiana S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 50 mg de Prednisona

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:
Terapia corticosteroide.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones: infecciones fungosas sistémicas, osteoporosis grave, psicosis o antecedentes de las mismas. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave, diabetes mellitus, hipertensión arterial, tuberculosis activa a menos que se utilicen medicamentos quimioterápicos.

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



La salud
es de todos

Minsalud

Modificación de precauciones o advertencias
Modificación de reacciones adversas
Modificación de interacciones
Información para Prescribir Versión CO_CCDS v082017

Nueva dosificación

Dosis y vía de administración

Las dosis son variables y deben individualizarse en base a la enfermedad específica, su gravedad y la respuesta del paciente.

La dosis inicial de Meticorten® tabletas en adultos puede variar de 5 a 60 mg por día, dependiendo de la enfermedad específica que se esté tratando. En situaciones de menor gravedad generalmente son suficientes las dosis mínimas, mientras que en algunos pacientes puede ser necesario recurrir a dosis iniciales mayores. La dosis inicial debe mantenerse o ajustarse hasta observarse una respuesta satisfactoria.

La dosis inicial pediátrica varía de 0.14 a 2 mg por kilogramo de peso corporal por día o de 4 a 60 mg por metro cuadrado de superficie corporal. Las dosis para bebés y niños deberán basarse en las mismas normas para adultos, más que ajustarse estrictamente a las proporciones indicadas por la edad o el peso corporal.

Si después de un período razonable no se observa mejoría, Meticorten® tabletas debe disminuirse gradualmente y transferir al paciente a otro tratamiento apropiado.

Cuando se observa una respuesta favorable, se debe determinar la dosis apropiada de mantenimiento, reduciendo la dosis inicial en cantidades pequeñas a intervalos razonables hasta alcanzar la dosis mínima con la que se logre una respuesta clínica adecuada.

Si ocurriese un período de remisión espontánea en una enfermedad crónica, el tratamiento debe suspenderse.

En pacientes que requieren terapia de mantenimiento a largo plazo con corticosteroides. Meticorten® tabletas puede administrarse en régimen de días alternos, de acuerdo al juicio del médico tratante.

La exposición del paciente a situaciones causantes de estrés no relacionadas con la enfermedad que se esté tratando, se puede necesitar un aumento en la dosis de Meticorten® tabletas. Si el medicamento se va a suspender después de la administración prolongada, la dosis debe reducirse gradualmente.

Para el tratamiento de artritis reumatoide severa:

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis recomendada es de 30 mg por día, en casos menos severos, 20 mg por día. Esta dosificación debe continuarse durante tres a cuatro días y, de ser necesario, puede continuarse durante siete días. Generalmente no se recomiendan dosis mayores a 30 mg por día para inducir la respuesta inicial. Después de observar una respuesta favorable, la dosis de mantenimiento adecuada debe determinarse disminuyendo 2,5 mg por día cada dos o tres días.

La dosis de mantenimiento debe oscilar entre 5 y 20 mg por día y no debe excederse. La dosificación diaria total debe ser dividida en cuatro partes y administrarse después de las comidas y antes de retirarse.

Nuevas contraindicaciones

Meticorten® tabletas está contraindicado en pacientes con infecciones micóticas sistémicas, en los que presentan reacciones de hipersensibilidad a la prednisolona, a otros corticosteroides o a cualquier componente de este medicamento. Contraindicado en embarazo o cuando se sospeche su existencia

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de uso

Puede ser necesario ajustar la dosis cuando existe remisión o exacerbación de la patología, de acuerdo a la respuesta individual del paciente, al tratamiento y a la exposición a estrés emocional o físico, como en el caso de infección grave, cirugía o traumatismos. Puede ser necesario mantener la vigilancia hasta durante un año después de suspender el tratamiento corticosteroide después de largo plazo o con dosis elevadas.

Los corticosteroides pueden enmascarar algunos signos de infección y pueden desarrollarse nuevas infecciones durante su uso. Cuando se usan corticosteroides, puede ocurrir disminución de la resistencia e incapacidad para localizar la infección.

El uso prolongado de corticosteroides puede causar cataratas subcapsulares posteriores (especialmente en niños), y glaucoma con posible lesión de los nervios ópticos, también puede fomentar las infecciones oculares secundarias causadas por hongos y virus.

Se puede presentar alteración visual con el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos (incluidos, intranasales, inhalados e intraoculares). Si un paciente presenta síntomas tales como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe considerar referir al paciente con un oftalmólogo para la evaluación de posibles causas de trastornos visuales que pueden incluir cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CSC) que se han reportado después del uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las dosis normales y altas de corticosteroides pueden elevar la presión arterial, aumentar la retención de sal y agua, y la excreción de potasio. Es menos probable que estos efectos ocurran con los derivados sintéticos, excepto cuando se utilizan en dosis elevadas. Puede considerarse la restricción dietética de sal y los suplementos de potasio. Todos los corticosteroides aumentan la excreción de calcio.

Los pacientes que estén recibiendo tratamiento corticosteroide no deben vacunarse contra la viruela. No deberán inmunizarse los pacientes que reciben corticosteroides, especialmente a dosis elevadas, debido a la posibilidad de complicaciones neurológicas y falta de respuesta inmune humoral. Sin embargo, pueden inmunizarse los pacientes que reciben corticosteroides como tratamiento de reemplazo, por ejemplo en el caso de enfermedad de Addison.

Debe advertirse a los pacientes a los que se les administran dosis inmunosupresoras de corticosteroides que eviten la exposición a la varicela o al sarampión y, en caso positivo, que consulten al médico. Esto tiene importancia especial en los niños.

El tratamiento con corticosteroides en pacientes con tuberculosis activa debe restringirse a los casos de tuberculosis fulminante o diseminada en que se utiliza para su tratamiento junto con un esquema antituberculoso apropiado.

Si los corticosteroides se administran a pacientes con tuberculosis latente o reacción intradérmica positiva para tuberculina, es necesario observarlos estrechamente ya que puede ocurrir reactivación de la enfermedad. Durante el tratamiento corticosteroide prolongado, los pacientes deben recibir quimio profilaxis. Si se usa rifampicina en un programa de quimio profilaxis, se debe considerar su efecto potenciador en la depuración metabólica hepática de los corticosteroides; puede ser necesario ajustar la dosis de corticosteroides.

Debe utilizarse la dosis más baja posible de corticosteroide para controlar el padecimiento que se esté tratando; cuando sea posible reducir la dosis, esta deberá realizarse gradualmente.

La suspensión abrupta de los corticosteroides puede inducir insuficiencia suprarrenal secundaria, este riesgo puede reducirse al mínimo mediante la reducción gradual de la dosis.

Esta condición puede persistir durante meses después de suspenderse el tratamiento; en consecuencia, si ocurriesen condiciones de estrés durante ese período, deberá reinstituirse el tratamiento. Si el paciente ya lo está recibiendo puede ser necesario aumentar la dosis. Como puede estar afectada la producción de mineralocorticoides, deberá administrarse sal y/o un mineralocorticoide.

El efecto de los corticosteroides aumenta en pacientes con hipotiroidismo o con cirrosis.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se aconseja la precaución en pacientes con herpes simple ocular debido a la posibilidad de perforación corneal cuando se utilizan corticosteroides.

Con la administración de corticosteroides pueden presentarse padecimientos psiquiátricos. Se pueden agravar la inestabilidad emocional o las tendencias psicóticas preexistentes por los corticosteroides.

Los corticosteroides deben utilizarse con precaución en: colitis ulcerativa inespecífica, si existe probabilidad de perforación inminente, absceso u otra infección piógena; diverticulitis; anastomosis intestinal reciente; úlcera péptica activa o latente; insuficiencia renal, hipertensión arterial; osteoporosis y miastenia gravis.

Como las complicaciones del tratamiento con glucocorticoides dependen del tamaño de la dosis y la duración del tratamiento, se deben considerar los riesgos y beneficios en el caso individual de cada paciente.

Como la administración de corticosteroide puede alterar la tasa de crecimiento e inhibir la producción endógena de corticosteroides en lactantes y niños, deberá vigilarse el crecimiento y desarrollo de pacientes que reciben tratamiento prolongado.

Los corticosteroides pueden alterar la motilidad y el número de espermatozoos en algunos pacientes.

Embarazo y Lactancia

Como no se han realizado estudios controlados de reproducción humana con corticosteroides, el uso durante el embarazo, lactancia o en mujeres de edad fértil, requiere que se contrapesen los posibles beneficios de la droga contra los riesgos potenciales a la madre y al embrión, o feto. Los recién nacidos de madres que hayan recibido tratamiento con corticosteroides deben observarse en cuanto a signos de hipoadrenalismo.

Los corticosteroides cruzan la barrera placentaria y aparecen en la leche materna.

Nuevas reacciones adversas

Eventos adversos

Los efectos adversos de METICORTEN® tabletas son los mismos que se han reportado para otros corticosteroides, y se relacionan con la dosis y la duración del tratamiento.

Normalmente estos efectos pueden revertirse o reducirse al mínimo disminuyendo la dosis, lo que generalmente es preferible a la suspensión del tratamiento.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Trastornos de líquidos y electrolitos: Retención de sodio, pérdida de potasio, alcalosis hipocaliémica; retención de líquidos; insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes sensibles; hipertensión arterial.

Osteomusculares: Debilidad muscular, miopatía corticosteroide, pérdida de masa muscular, progresión de los síntomas en la miastenia grave, osteoporosis, fracturas vertebrales por compresión, necrosis aséptica de las cabezas femorales y humerales, fracturas patológicas de huesos largos, ruptura de tendones.

Gastrointestinales: Úlcera péptica con posibilidad de perforación subsecuente y hemorragia, pancreatitis, distensión abdominal, esofagitis ulcerativa.

Dermatológicas: Alteración del proceso de la cicatrización de heridas; atrofia cutánea: piel frágil y fina; petequias y equimosis; eritema facial; diaforesis; alteración en la reacción de las pruebas cutáneas; dermatitis alérgica, urticaria, edema angioneurótico.

Neurológicas: Convulsiones, aumento de la presión intracraneal con edema de papila (pseudo tumor cerebral) generalmente después del tratamiento, vértigo, cefalea.

Endocrinológicas: Irregularidades menstruales; desarrollo de Síndrome de Cushing; disminución del crecimiento intrauterino fetal o durante la niñez; falta de respuesta suprarrenal y pituitaria secundaria, particularmente en períodos de estrés, como en los casos de traumatismos, cirugía o enfermedad; reducción de la tolerancia a los carbohidratos, manifestaciones de diabetes mellitus, aumento de las necesidades de insulina o de hipoglucemiantes orales en pacientes diabéticos.

Oftálmicas: Catarata subcapsular posterior, aumento de la presión intraocular, glaucoma, exoftalmos.

Metabólicas: Balance nitrogenado negativo debido a catabolismo proteico.

Psiquiátricas: Euforia, cambios del estado de ánimo, depresión mayor con manifestaciones francamente psicóticas, cambios en la personalidad, irritabilidad, insomnio.

Otras: Reacciones anafilácticas o de hipersensibilidad así como reacciones hipotensivas o similares al choque.

Nuevas interacciones

Interacciones con medicamentos

Los corticoesteroides (incluyendo prednisolona) se metabolizan por CYP3A4.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





El uso concomitante de fenobarbital, fenitoína, rifampicina o efedrina puede aumentar el metabolismo de corticosteroides, reduciendo sus efectos terapéuticos.

El uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, ritonavir, productos que contienen cobicistat) puede aumentar la exposición de corticosteroides y, por lo tanto, aumentar el riesgo de efectos secundarios de los corticosteroides sistémicos. Deberá considerarse el beneficio de la coadministración contra el riesgo potencial de los efectos sistémicos de los corticosteroides, en cuyo caso los pacientes deben ser vigilados para detectar efectos adversos de los corticosteroides sistémicos.

Las pacientes que reciben un corticosteroide y estrógenos se deben observar para determinar la presencia de efectos corticosteroides excesivos.

El uso concomitante de corticosteroides con diuréticos que eliminan potasio puede aumentar la hipocalcemia. El uso concomitante de corticosteroides con glucósidos cardíacos puede aumentar la posibilidad de arritmias o toxicidad por digital asociada con hipocalcemia. Los corticosteroides pueden fomentar la eliminación de potasio que causa la anfotericina B. Todos los pacientes a los que se les administre cualquiera de estas combinaciones terapéuticas, se les debe de realizar determinaciones de electrolitos séricos, especialmente las concentraciones de potasio, y deben vigilarse estrechamente.

El uso concomitante de corticosteroides con anticoagulante cumarínicos puede aumentar o reducir los efectos anticoagulantes, posiblemente necesitando un ajuste de la dosis.

Los efectos combinados de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos o de alcohol con glucocorticoides puede dar lugar a un aumento de la ocurrencia o la severidad de las úlceras gastrointestinales.

Los corticosteroides pueden reducir las concentraciones sanguíneas de salicilato. El ácido acetilsalicílico debe utilizarse con precaución cuando se administra conjuntamente con corticosteroides en casos de hipoprotrombinemia.

Cuando se administran corticosteroides a pacientes diabéticos puede ser necesario ajustar la dosis del medicamento hipoglucemiante.

El tratamiento concomitante con glucocorticosteroides puede inhibir la respuesta a la somatotropina.

Interacciones con pruebas de laboratorio

Los corticosteroides pueden afectar la prueba de nitroazul de tetrazolio para infección bacteriana y dar resultados falsos negativos.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora 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
Información para Prescribir Versión CO_CCDS v082017

Nueva dosificación

Dosis y vía de administración

Las dosis son variables y deben individualizarse en base a la enfermedad específica, su gravedad y la respuesta del paciente.

La dosis inicial de Meticorten® tabletas en adultos puede variar de 5 a 60 mg por día, dependiendo de la enfermedad específica que se esté tratando. En situaciones de menor gravedad generalmente son suficientes las dosis mínimas, mientras que en algunos pacientes puede ser necesario recurrir a dosis iniciales mayores. La dosis inicial debe mantenerse o ajustarse hasta observarse una respuesta satisfactoria.

La dosis inicial pediátrica varía de 0.14 a 2 mg por kilogramo de peso corporal por día o de 4 a 60 mg por metro cuadrado de superficie corporal. Las dosis para bebés y niños deberán basarse en las mismas normas para adultos, más que ajustarse estrictamente a las proporciones indicadas por la edad o el peso corporal.

Si después de un período razonable no se observa mejoría, Meticorten® tabletas debe disminuirse gradualmente y transferir al paciente a otro tratamiento apropiado.

Cuando se observa una respuesta favorable, se debe determinar la dosis apropiada de mantenimiento, reduciendo la dosis inicial en cantidades pequeñas a intervalos razonables hasta alcanzar la dosis mínima con la que se logre una respuesta clínica adecuada.

Si ocurriese un período de remisión espontánea en una enfermedad crónica, el tratamiento debe suspenderse.

En pacientes que requieren terapia de mantenimiento a largo plazo con corticosteroides. Meticorten® tabletas puede administrarse en régimen de días alternos, de acuerdo al juicio del médico tratante.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La exposición del paciente a situaciones causantes de estrés no relacionadas con la enfermedad que se esté tratando, se puede necesitar un aumento en la dosis de Meticorten® tabletas. Si el medicamento se va a suspender después de la administración prolongada, la dosis debe reducirse gradualmente.

Para el tratamiento de artritis reumatoide severa:

La dosis recomendada es de 30 mg por día, en casos menos severos, 20 mg por día. Esta dosificación debe continuarse durante tres a cuatro días y, de ser necesario, puede continuarse durante siete días. Generalmente no se recomiendan dosis mayores a 30 mg por día para inducir la respuesta inicial. Después de observar una respuesta favorable, la dosis de mantenimiento adecuada debe determinarse disminuyendo 2,5 mg por día cada dos o tres días.

La dosis de mantenimiento debe oscilar entre 5 y 20 mg por día y no debe excederse. La dosificación diaria total debe ser dividida en cuatro partes y administrarse después de las comidas y antes de retirarse.

Nuevas contraindicaciones

Meticorten® tabletas está contraindicado en pacientes con infecciones micóticas sistémicas, en los que presentan reacciones de hipersensibilidad a la prednisolona, a otros corticosteroides o a cualquier componente de este medicamento.
Contraindicado en embarazo o cuando se sospeche su existencia

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de uso

Puede ser necesario ajustar la dosis cuando existe remisión o exacerbación de la patología, de acuerdo a la respuesta individual del paciente, al tratamiento y a la exposición a estrés emocional o físico, como en el caso de infección grave, cirugía o traumatismos. Puede ser necesario mantener la vigilancia hasta durante un año después de suspender el tratamiento corticosteroide después de largo plazo o con dosis elevadas.

Los corticosteroides pueden enmascarar algunos signos de infección y pueden desarrollarse nuevas infecciones durante su uso. Cuando se usan corticosteroides, puede ocurrir disminución de la resistencia e incapacidad para localizar la infección.

El uso prolongado de corticosteroides puede causar cataratas subcapsulares posteriores (especialmente en niños), y glaucoma con posible lesión de los nervios

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ópticos, también puede fomentar las infecciones oculares secundarias causadas por hongos y virus.

Se puede presentar alteración visual con el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos (incluidos, intranasales, inhalados e intraoculares). Si un paciente presenta síntomas tales como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe considerar referir al paciente con un oftalmólogo para la evaluación de posibles causas de trastornos visuales que pueden incluir cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CSC) que se han reportado después del uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

Las dosis normales y altas de corticosteroides pueden elevar la presión arterial, aumentar la retención de sal y agua, y la excreción de potasio. Es menos probable que estos efectos ocurran con los derivados sintéticos, excepto cuando se utilizan en dosis elevadas. Puede considerarse la restricción dietética de sal y los suplementos de potasio. Todos los corticosteroides aumentan la excreción de calcio.

Los pacientes que estén recibiendo tratamiento corticosteroide no deben vacunarse contra la viruela. No deberán inmunizarse los pacientes que reciben corticosteroides, especialmente a dosis elevadas, debido a la posibilidad de complicaciones neurológicas y falta de respuesta inmune humoral. Sin embargo, pueden inmunizarse los pacientes que reciben corticosteroides como tratamiento de reemplazo, por ejemplo en el caso de enfermedad de Addison.

Debe advertirse a los pacientes a los que se les administran dosis inmunosupresoras de corticosteroides que eviten la exposición a la varicela o al sarampión y, en caso positivo, que consulten al médico. Esto tiene importancia especial en los niños.

El tratamiento con corticosteroides en pacientes con tuberculosis activa debe restringirse a los casos de tuberculosis fulminante o diseminada en que se utiliza para su tratamiento junto con un esquema antituberculoso apropiado.

Si los corticosteroides se administran a pacientes con tuberculosis latente o reacción intradérmica positiva para tuberculina, es necesario observarlos estrechamente ya que puede ocurrir reactivación de la enfermedad. Durante el tratamiento corticosteroide prolongado, los pacientes deben recibir quimio profilaxis. Si se usa rifampicina en un programa de quimio profilaxis, se debe considerar su efecto potenciador en la depuración metabólica hepática de los corticosteroides; puede ser necesario ajustar la dosis de corticosteroides.

Debe utilizarse la dosis más baja posible de corticosteroide para controlar el padecimiento que se esté tratando; cuando sea posible reducir la dosis, esta deberá realizarse gradualmente.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La suspensión abrupta de los corticosteroides puede inducir insuficiencia suprarrenal secundaria, este riesgo puede reducirse al mínimo mediante la reducción gradual de la dosis.

Esta condición puede persistir durante meses después de suspenderse el tratamiento; en consecuencia, si ocurriesen condiciones de estrés durante ese período, deberá reinstituirse el tratamiento. Si el paciente ya lo está recibiendo puede ser necesario aumentar la dosis. Como puede estar afectada la producción de mineralocorticoides, deberá administrarse sal y/o un mineralocorticoide.

El efecto de los corticosteroides aumenta en pacientes con hipotiroidismo o con cirrosis.

Se aconseja la precaución en pacientes con herpes simple ocular debido a la posibilidad de perforación corneal cuando se utilizan corticosteroides.

Con la administración de corticosteroides pueden presentarse padecimientos psiquiátricos. Se pueden agravar la inestabilidad emocional o las tendencias psicóticas preexistentes por los corticosteroides.

Los corticosteroides deben utilizarse con precaución en: colitis ulcerativa inespecífica, si existe probabilidad de perforación inminente, absceso u otra infección piógena; diverticulitis; anastomosis intestinal reciente; úlcera péptica activa o latente; insuficiencia renal, hipertensión arterial; osteoporosis y miastenia gravis.

Como las complicaciones del tratamiento con glucocorticoides dependen del tamaño de la dosis y la duración del tratamiento, se deben considerar los riesgos y beneficios en el caso individual de cada paciente.

Como la administración de corticosteroide puede alterar la tasa de crecimiento e inhibir la producción endógena de corticosteroides en lactantes y niños, deberá vigilarse el crecimiento y desarrollo de pacientes que reciben tratamiento prolongado.

Los corticosteroides pueden alterar la motilidad y el número de espermatozoos en algunos pacientes.

Embarazo y Lactancia

Como no se han realizado estudios controlados de reproducción humana con corticosteroides, el uso durante el embarazo, lactancia o en mujeres de edad fértil, requiere que se contrapesen los posibles beneficios de la droga contra los riesgos potenciales a la madre y al embrión, o feto. Los recién nacidos de madres que hayan recibido tratamiento con corticosteroides deben observarse en cuanto a signos de hipoadrenalismo.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los corticosteroides cruzan la barrera placentaria y aparecen en la leche materna.

Nuevas reacciones adversas

Eventos adversos

Los efectos adversos de METICORTEN® tabletas son los mismos que se han reportado para otros corticosteroides, y se relacionan con la dosis y la duración del tratamiento.

Normalmente estos efectos pueden revertirse o reducirse al mínimo disminuyendo la dosis, lo que generalmente es preferible a la suspensión del tratamiento.

Trastornos de líquidos y electrolitos: Retención de sodio, pérdida de potasio, alcalosis hipocalémica; retención de líquidos; insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes sensibles; hipertensión arterial.

Osteomusculares: Debilidad muscular, miopatía corticosteroide, pérdida de masa muscular, progresión de los síntomas en la miastenia grave, osteoporosis, fracturas vertebrales por compresión, necrosis aséptica de las cabezas femorales y humerales, fracturas patológicas de huesos largos, ruptura de tendones.

Gastrointestinales: Úlcera péptica con posibilidad de perforación subsecuente y hemorragia, pancreatitis, distensión abdominal, esofagitis ulcerativa.

Dermatológicas: Alteración del proceso de la cicatrización de heridas; atrofia cutánea: piel frágil y fina; petequias y equimosis; eritema facial; diaforesis; alteración en la reacción de las pruebas cutáneas; dermatitis alérgica, urticaria, edema angioneurótico.

Neurológicas: Convulsiones, aumento de la presión intracraneal con edema de papila (pseudo tumor cerebral) generalmente después del tratamiento, vértigo, cefalea.

Endocrinológicas: Irregularidades menstruales; desarrollo de Síndrome de Cushing; disminución del crecimiento intrauterino fetal o durante la niñez; falta de respuesta suprarrenal y pituitaria secundaria, particularmente en períodos de estrés, como en los casos de traumatismos, cirugía o enfermedad; reducción de la tolerancia a los carbohidratos, manifestaciones de diabetes mellitus, aumento de las necesidades de insulina o de hipoglucemiantes orales en pacientes diabéticos.

Oftálmicas: Catarata subcapsular posterior, aumento de la presión intraocular, glaucoma, exoftalmos.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Metabólicas: Balance nitrogenado negativo debido a catabolismo proteico.

Psiquiátricas: Euforia, cambios del estado de ánimo, depresión mayor con manifestaciones francamente psicóticas, cambios en la personalidad, irritabilidad, insomnio.

Otras: Reacciones anafilácticas o de hipersensibilidad así como reacciones hipotensivas o similares al choque.

Nuevas interacciones

Interacciones con medicamentos

Los corticosteroides (incluyendo prednisolona) se metabolizan por CYP3A4.

El uso concomitante de fenobarbital, fenitoína, rifampicina o efedrina puede aumentar el metabolismo de corticosteroides, reduciendo sus efectos terapéuticos.

El uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, ritonavir, productos que contienen cobicistat) puede aumentar la exposición de corticosteroides y, por lo tanto, aumentar el riesgo de efectos secundarios de los corticosteroides sistémicos. Deberá considerarse el beneficio de la coadministración contra el riesgo potencial de los efectos sistémicos de los corticosteroides, en cuyo caso los pacientes deben ser vigilados para detectar efectos adversos de los corticosteroides sistémicos.

Las pacientes que reciben un corticosteroide y estrógenos se deben observar para determinar la presencia de efectos corticosteroides excesivos.

El uso concomitante de corticosteroides con diuréticos que eliminan potasio puede aumentar la hipocalcemia. El uso concomitante de corticosteroides con glucósidos cardíacos puede aumentar la posibilidad de arritmias o toxicidad por digital asociada con hipocaliemia. Los corticosteroides pueden fomentar la eliminación de potasio que causa la anfotericina B. Todos los pacientes a los que se les administre cualquiera de estas combinaciones terapéuticas, se les debe de realizar determinaciones de electrolitos séricos, especialmente las concentraciones de potasio, y deben vigilarse estrechamente.

El uso concomitante de corticosteroides con anticoagulante cumarínicos puede aumentar o reducir los efectos anticoagulantes, posiblemente necesitando un ajuste de la dosis.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los efectos combinados de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos o de alcohol con glucocorticoides puede dar lugar a un aumento de la ocurrencia o la severidad de las úlceras gastrointestinales.

Los corticosteroides pueden reducir las concentraciones sanguíneas de salicilato. El ácido acetilsalicílico debe utilizarse con precaución cuando se administra conjuntamente con corticosteroides en casos de hipoprotrombinemia.

Cuando se administran corticosteroides a pacientes diabéticos puede ser necesario ajustar la dosis del medicamento hipoglucemiante.

El tratamiento concomitante con glucocorticosteroides puede inhibir la respuesta a la somatotropina.

Interacciones con pruebas de laboratorio

Los corticosteroides pueden afectar la prueba de nitroazul de tetrazolio para infección bacteriana y dar resultados falsos negativos.

3.1.9.6. TRAMADOL GOTAS 100 MG/ML

Expediente : 19924520
Radicado : 20191096473
Fecha : 22/05/2019
Interesado : Genfar S.A.

Composición: Cada mL contiene 100 mg de Tramadol Clorhidrato

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones:

Analgésico moderadamente narcótico.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento y a los analgésicos moderadamente narcóticos de acción central, embarazo y lactancia, pacientes con trastornos renales, hepáticos o shock, depresión respiratoria, cianosis, asma bronquial, menores de 18 años. No administrar conjuntamente con inhibidores de la monoamino oxidasa o que los hayan tomado durante los últimos 14 días. En situaciones de intoxicaciones agudas por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros psicotrópicos. Para el tratamiento del síndrome de abstinencia a opioides. En pacientes con epilepsia que no esté controlada con tratamiento. Evítese ejecutar actividades que requieren ánimo vigilante.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Advertencias y precauciones especiales de empleo:

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

En pacientes especialmente sensibles a opioides, el medicamento sólo debe administrarse con precaución.

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

Se han presentado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosis recomendados. Este riesgo puede aumentar si se supera el límite superior de la dosis máxima diaria recomendada de hidrocloruro de tramadol (400 mg). Adicionalmente, el tramadol puede incrementar el riesgo de que el paciente presente crisis epilépticas si está recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo. Los pacientes epilépticos o susceptibles de presentar crisis epilépticas, sólo deberán ser tratados con tramadol si las circunstancias lo requieren.

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

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

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

Tramadol debe ser usado con precaución en pacientes con porfiria aguda debido a que en las pruebas in vitro ha mostrado un riesgo de acumulación de porfirina hepática, lo que podría desencadenar una crisis porfírica.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

Los analgésicos opioides pueden disminuir la capacidad mental y/o física necesaria para realizar tareas potencialmente peligrosas (p.ej. Conducir un coche o utilizar máquinas), especialmente al inicio del tratamiento, tras un aumento de la dosis, tras un cambio de

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión 4.0 fecha de revisión: 30-abr-2019
- Información para Prescribir Versión 4.0 fecha de revisión: 30-abr-2019

Nueva dosificación

Posología y forma de administración

Vía de administración: Oral.

Posología:

La dosis debe ajustarse a la intensidad del dolor y a la sensibilidad individual de cada paciente. Se debe utilizar la dosis efectiva más baja para la analgesia. No deberían superarse dosis diarias de 400 mg de sustancia activa, a no ser que se trate de circunstancias clínicas especiales.

Salvo que se prescriba de otro modo, tramadol debe ser administrado según se especifica a continuación:

Adultos:

Normalmente, la dosis inicial de tramadol clorhidrato es de 50 a 100 mg (15 a 30 gotas) seguida de 50 o 100 mg cada 6 – 8 horas.

Pacientes de edad avanzada:

En general no es necesario adaptar la dosis en pacientes de edad avanzada (hasta 75 años) sin insuficiencia renal o hepática sintomática. En pacientes de edad más avanzada (mayores de 75 años) puede producirse una prolongación de la eliminación. Por lo tanto, si es necesario, deben alargarse los intervalos de dosificación según las necesidades individuales del paciente.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Insuficiencia renal/diálisis e insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, la eliminación de tramadol es lenta. En estos pacientes no debe administrarse tramadol.

Forma de administración:

Las gotas se deben tomar con un poco de líquido o de azúcar, con o sin comidas.

Duración de la administración:

Tramadol no debe ser administrado durante más tiempo que el estrictamente necesario. Si debido a la naturaleza y a la gravedad de la enfermedad es aconsejable un tratamiento prolongado con tramadol, deberá llevarse a cabo un control cuidadoso y periódico (con pausas en el tratamiento si es necesario) para establecer si es necesario proseguir con el tratamiento y durante cuánto tiempo.

Nuevas contraindicaciones

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida a clorhidrato de tramadol, otros analgésicos opioides o a cualquiera de los excipientes del medicamento.
- Lactancia.
- Menores de 18 años.
- Tramadol no debe ser administrado a pacientes que están tomando inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) o que los han recibido en el transcurso de los últimos 14 días.
- Insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 mL/min).
- Intoxicación aguda por alcohol, medicamentos hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides u otros psicotrópicos.
- Para el tratamiento del síndrome de abstinencia a opioides.
- Epilepsia no controlada con tratamiento.
- En pacientes con depresión respiratoria significativa en ambientes no monitorizados o en ausencia de equipos de reanimación.

En pacientes con asma bronquial aguda o severa, o hipercapnia, en ambientes no monitorizados o en ausencia de equipos de reanimación.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

En pacientes especialmente sensibles a opioides, el medicamento sólo debe administrarse con precaución.

No se recomienda en insuficiencia respiratoria grave. Se debe administrar con la mayor precaución en pacientes con riesgo de depresión respiratoria o si se está administrando concomitantemente con algún medicamento depresor del Sistema Nervioso Central (SNC); si se supera de forma significativa la dosis recomendada, no se puede descartar la posibilidad de que ocurra una depresión respiratoria en estas situaciones. Dado el riesgo de depresión respiratoria, los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente. Si se observan anomalías, la administración de este fármaco debe interrumpirse y adoptar medidas adecuadas.

El uso off-label de Tramadol Clorhidrato en población pediátrica conlleva un riesgo poco frecuente pero grave de presentar dificultad respiratoria o respiración lenta en niños menores de 18 años.

La utilización concomitante de los agonistas-antagonistas opioides (nalbufina, buprenorfina, pentazocina) no está recomendada.

Se han presentado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosis recomendados. Este riesgo puede aumentar si se supera el límite superior de la dosis máxima diaria recomendada de clorhidrato de tramadol (400 mg). Adicionalmente, el riesgo de convulsiones también puede aumentar en pacientes con epilepsia si está recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo, pacientes con antecedentes de convulsiones o en pacientes con un riesgo reconocido de convulsiones (como traumatismo craneoencefálico, trastornos metabólicos, abstinencia de alcohol y drogas, infecciones del SNC). En sobredosis de tramadol, la administración de naloxona puede aumentar el riesgo de convulsiones. Los pacientes epilépticos o susceptibles de presentar crisis epilépticas, sólo deberán ser tratados con tramadol si las circunstancias lo requieren.

Pueden producirse síntomas de síndrome de abstinencia, similares a aquellos producidos tras la retirada de los opioides, incluso a dosis terapéuticas y por tratamientos cortos. Los síntomas del síndrome de abstinencia pueden ser evitados por una disminución gradual de la dosificación en el momento de la discontinuación especialmente después de tratamientos largos. Raramente se han notificado casos de dependencia y abuso, los cuales pueden ser mortales.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

Tramadol debe ser usado con precaución en pacientes con porfiria aguda debido a que en las pruebas in vitro han mostrado un riesgo de acumulación de porfirina hepática, lo que podría desencadenar una crisis porfírica.

Se han notificado casos de síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) y/o hiponatremia en pacientes tratados con tramadol. Tramadol debe utilizarse con precaución en pacientes con los siguientes factores de riesgo: edad avanzada, género femenino, hiponatremia basal, niveles de sodio en sangre en el límite normal o inferior.

Genotipos de CYP2D6:

El tramadol es metabolizado por la enzima hepática CYP2D6 a su metabolito activo O-desmetiltramadol. Si un paciente presenta una deficiencia o carencia total de esta enzima, es posible que no se obtenga un efecto analgésico adecuado. Sin embargo, si el paciente es un metabolizador ultrarrápido, puede presentar una mayor exposición a O-desmetiltramadol, lo que resulta en una mayor eficacia de tramadol y existe el riesgo de desarrollar efectos adversos de toxicidad por opioides. Debe tenerse precaución al prescribir tramadol a metabolizadores ultra rápidos conocidos. Los síntomas generales de la toxicidad por opioides son confusión, somnolencia, respiración superficial, pupilas contraídas, náuseas, vómitos, estreñimiento y falta de apetito. En los casos graves, esto puede incluir síntomas de depresión circulatoria y respiratoria, que puede ser potencialmente mortal y muy rara vez mortal.

El uso de opioides puede causar insuficiencia suprarrenal: tramadol debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia suprarrenal, ya que los analgésicos opioides pueden disminuir la producción de cortisol.

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

El uso concomitante de opioides, incluyendo tramadol y benzodiazepinas puede resultar en sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, realice la prescripción concomitante de opioides y benzodiazepinas en pacientes en los cuales las opciones alternativas de tratamiento son inadecuadas. Si se toma la decisión de prescribir

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tramadol concomitantemente con benzodiazepinas, prescribir las dosis efectivas más bajas y optar por la duración mínima del uso concomitante, seguir a los pacientes de cerca para detectar signos y síntomas de sedación y depresión respiratoria.

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

El uso concomitante de opioides incluyendo tramadol, con alcohol, puede resultar en sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. El uso concomitante con alcohol no está recomendado.

Advertencia sobre excipientes

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Este medicamento puede producir molestias de estómago y diarrea porque contiene polioxil 40 aceite de castor hidrogenado (Cremophor RH40.)
Contiene sacarina sódica.

Nuevas reacciones adversas

Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes son náuseas y mareos, las cuales se presentan en más del 10% de los pacientes.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los intervalos de frecuencia utilizados son: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema inmune	Rara	Reacciones alérgicas (p.e. disnea, broncoespasmo, sibilancias, edema angioneurótico) y anafilaxia.
Trastornos endocrinos	No conocida	Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)/hiponatremia
Trastornos cardíacos	Poco frecuente	Relativas a la regulación cardiovascular (palpitaciones, taquicardia). Estas reacciones adversas pueden presentarse especialmente tras la administración intravenosa y en pacientes sometidos a esfuerzo físico.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
	Rara	Bradicardia.
Exploraciones complementarias	Rara	Presión arterial aumentada.
Trastornos vasculares	Poco frecuente	Relativas a la regulación cardiovascular (hipotensión postural o colapso cardiovascular). Estas reacciones adversas pueden presentarse especialmente tras la administración intravenosa y en pacientes sometidos a esfuerzo físico.
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Mareo
	Frecuente	Cefaleas y somnolencia
	Rara	Parestesia, temblor, convulsiones epileptiformes, contracciones involuntarias de los músculos, coordinación anormal, síncope y trastornos del habla. Se han comunicado convulsiones tras la administración de dosis altas de tramadol o tras el tratamiento concomitante con otros medicamentos que puedan reducir el umbral convulsivo (ver secciones 4.4. y 4.5).
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Rara	Alteraciones del apetito
	No conocida	Hipoglucemia Insuficiencia suprarrenal
Trastornos psiquiátricos	Rara	Alucinaciones, estado de confusión, alteraciones del sueño, delirio, ansiedad y pesadillas. Pueden darse reacciones adversas psíquicas tras la administración de tramadol variando de forma individual en intensidad y naturaleza (dependiendo de la personalidad y de la duración del tratamiento). Éstas incluyen cambios alteraciones del estado de ánimo (en general provoca estado de ánimo eufórico, a veces disforia), de la actividad (en general disminuida, a veces aumentada), y alteraciones de la capacidad cognitiva y sensorial (p.ej. toma de decisiones, alteraciones de la percepción). Puede originarse dependencia al fármaco, síntomas de abstinencia, similares a los que aparecen con la privación de opiáceos: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y síntomas gastrointestinales. Otros síntomas observados muy raramente tras la discontinuación de

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
		tramadol son: ataques de pánico, ansiedad intensa, alucinaciones, parestesias, acúfenos y síntomas inusuales del sistema nervioso central, (es decir, estado de confusión, delirios, despersonalización, desrealización y paranoia).
Trastornos oculares	Rara	Miosis, visión borrosa, midriasis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Rara	Depresión respiratoria*, disnea. Tras la administración de dosis que sobrepasan considerablemente las dosis recomendadas y la administración concomitante con otros medicamentos con acción depresora central (ver sección 4.5), puede presentarse una depresión respiratoria. Se han comunicado casos de empeoramiento del asma, aunque no se ha podido establecer una relación causal.
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Náuseas
	Frecuente	Estreñimiento, sequedad de boca y vómitos.
	Poco frecuente	Arcadas, molestias gastrointestinales (sensación de opresión en el estómago, hinchazón), diarrea.
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Frecuente	Hiperhidrosis
	Poco frecuente	Reacciones cutáneas (por ejemplo, prurito, erupción cutánea, urticaria).
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama	No conocida	Deficiencia de andrógenos (trastornos eréctiles / eyaculación)
Trastornos musculoesqueléticos	Rara	Debilidad motora
	No conocida	Distonía, hipertonía.
Trastornos hepato biliares	Rara	En algunos casos aislados, se ha observado un incremento de las enzimas hepáticas con el uso terapéutico de tramadol.
	No conocida	Lesión hepática (hepatocelular, mixta, colestática)
Trastornos renales y urinarios	Rara	Dificultad en la micción (disuria y retención urinaria).
Trastornos generales	Frecuente	Fatiga

* Dado el riesgo de depresión respiratoria, los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente. Si se observan anomalías, la administración de este fármaco debe interrumpirse y adoptar medidas adecuadas.

Acta No. 23 de 2019 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Tramadol no debe combinarse con inhibidores de la MAO.

Se han observado interacciones con peligro para la vida y que afectan al sistema nervioso central, a la función respiratoria y cardiovascular, en pacientes tratados con de la MAO en los últimos 14 días previos a la utilización del opioide petidina. No se puede descartar que se produzcan las mismas interacciones con inhibidores de la MAO, durante el tratamiento con Tramadol.

La administración simultánea de Tramadol con otros medicamentos depresores del sistema nervioso central, incluyendo alcohol, puede potenciar los efectos sobre el sistema nervioso central.

Tras la administración concomitante o previa de cimetidina (inhibidor enzimático) no son esperables interacciones clínicamente relevantes. La administración concomitante o previa de carbamazepina (inductor enzimático) puede disminuir el efecto analgésico o reducir la duración de la acción.

Tramadol puede provocar convulsiones e incrementar el potencial de originar convulsiones de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina/norepinefrina, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo (tales como bupropion, mirtazapina, tetrahidrocannabinol). El uso concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos tales como, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina (IRSN), inhibidores de la MAO (ver sección 4.3), antidepresivos tricíclicos y mirtazapina puede causar toxicidad por serotonina la cual puede ser fatal. Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden ser por ejemplo:

- Clonus espontáneo
- Clonus ocular inducible con agitación y diaforesis
- Temblor e hiperreflexia
- Hipertonía y temperatura corporal por encima de 38 °C y clonus ocular inducible.

La retirada de los medicamentos serotoninérgicos produce una rápida mejoría. El tratamiento depende de la naturaleza y gravedad de los síntomas.

Debe tenerse precaución durante el tratamiento concomitante con tramadol y derivados cumarínicos (por ejemplo warfarina) ya que se han notificado casos de aumento del INR (Cociente Internacional Normalizado) con hemorragias mayores y equimosis.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Otros medicamentos conocidos como inhibidores de la CYP34A, tales como ketoconazol, eritromicina, ritonavir, quinidina, paroxetina, fluoxetina, sertralina, amitriptilina e isoniazida podrían inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación) y probablemente también el metabolismo del metabolito activo u O-desmetilado. No se ha estudiado la importancia clínica de éste tipo de interacción.

La administración pre o posoperatoria del antiemético ondansetrón (antagonista 5-HT₃) ha producido aumentos del requerimiento de tramadol en pacientes con dolor posoperatorio.

El uso concomitante de benzodiacepinas y opioides incrementa el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte, debido al efecto depresor aditivo del SNC.

El uso concomitante de alcohol y opioides aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor aditivo del SNC.

La administración concomitante de tramadol con otros fármacos de acción central puede potenciar los efectos depresores del SNC.

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**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**

Nueva dosificación

Posología y forma de administración

Vía de administración: Oral.

Posología:

La dosis debe ajustarse a la intensidad del dolor y a la sensibilidad individual de cada paciente. Se debe utilizar la dosis efectiva más baja para la analgesia. No deberían superarse dosis diarias de 400 mg de sustancia activa, a no ser que se trate de circunstancias clínicas especiales.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Salvo que se prescriba de otro modo, tramadol debe ser administrado según se especifica a continuación:

Adultos:

Normalmente, la dosis inicial de tramadol clorhidrato es de 50 a 100 mg (15 a 30 gotas) seguida de 50 o 100 mg cada 6 – 8 horas.

Pacientes de edad avanzada:

En general no es necesario adaptar la dosis en pacientes de edad avanzada (hasta 75 años) sin insuficiencia renal o hepática sintomática. En pacientes de edad más avanzada (mayores de 75 años) puede producirse una prolongación de la eliminación. Por lo tanto, si es necesario, deben alargarse los intervalos de dosificación según las necesidades individuales del paciente.

Insuficiencia renal/diálisis e insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, la eliminación de tramadol es lenta. En estos pacientes no debe administrarse tramadol.

Forma de administración:

Las gotas se deben tomar con un poco de líquido o de azúcar, con o sin comidas.

Duración de la administración:

Tramadol no debe ser administrado durante más tiempo que el estrictamente necesario. Si debido a la naturaleza y a la gravedad de la enfermedad es aconsejable un tratamiento prolongado con tramadol, deberá llevarse a cabo un control cuidadoso y periódico (con pausas en el tratamiento si es necesario) para establecer si es necesario proseguir con el tratamiento y durante cuánto tiempo.

Nuevas contraindicaciones

Contraindicaciones

- Evítese ejecutar actividades que requieren ánimo vigilante
- Hipersensibilidad conocida a clorhidrato de tramadol, otros analgésicos opioides o a cualquiera de los excipientes del medicamento.
- Lactancia.
- Menores de 18 años.
- Tramadol no debe ser administrado a pacientes que están tomando inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) o que los han recibido en el transcurso de los últimos 14 días.
- Insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 mL/min).
- Intoxicación aguda por alcohol, medicamentos hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides u otros psicotrópicos.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Para el tratamiento del síndrome de abstinencia a opioides.
- Epilepsia no controlada con tratamiento.
- En pacientes con depresión respiratoria significativa en ambientes no monitorizados o en ausencia de equipos de reanimación.

En pacientes con asma bronquial aguda o severa, o hipercapnia, en ambientes no monitorizados o en ausencia de equipos de reanimación.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

En pacientes especialmente sensibles a opioides, el medicamento sólo debe administrarse con precaución.

No se recomienda en insuficiencia respiratoria grave. Se debe administrar con la mayor precaución en pacientes con riesgo de depresión respiratoria o si se está administrando concomitantemente con algún medicamento depresor del Sistema Nervioso Central (SNC); si se supera de forma significativa la dosis recomendada, no se puede descartar la posibilidad de que ocurra una depresión respiratoria en estas situaciones. Dado el riesgo de depresión respiratoria, los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente. Si se observan anomalías, la administración de este fármaco debe interrumpirse y adoptar medidas adecuadas.

El uso off-label de Tramadol Clorhidrato en población pediátrica conlleva un riesgo poco frecuente pero grave de presentar dificultad respiratoria o respiración lenta en niños menores de 18 años.

La utilización concomitante de los agonistas-antagonistas opioides (nalbuphina, buprenorfina, pentazocina) no está recomendada.

Se han presentado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosis recomendados. Este riesgo puede aumentar si se supera el límite superior de la dosis máxima diaria recomendada de clorhidrato de tramadol (400 mg). Adicionalmente, el riesgo de convulsiones también puede aumentar en pacientes con epilepsia si está recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo, pacientes con antecedentes de convulsiones o en pacientes con un riesgo reconocido de convulsiones (como traumatismo craneoencefálico, trastornos metabólicos,

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



abstinencia de alcohol y drogas, infecciones del SNC). En sobredosis de tramadol, la administración de naloxona puede aumentar el riesgo de convulsiones. Los pacientes epilépticos o susceptibles de presentar crisis epilépticas, sólo deberán ser tratados con tramadol si las circunstancias lo requieren.

Pueden producirse síntomas de síndrome de abstinencia, similares a aquellos producidos tras la retirada de los opioides, incluso a dosis terapéuticas y por tratamientos cortos. Los síntomas del síndrome de abstinencia pueden ser evitados por una disminución gradual de la dosificación en el momento de la discontinuación especialmente después de tratamientos largos. Raramente se han notificado casos de dependencia y abuso, los cuales pueden ser mortales.

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

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

Tramadol debe ser usado con precaución en pacientes con porfiria aguda debido a que en las pruebas in vitro han mostrado un riesgo de acumulación de porfirina hepática, lo que podría desencadenar una crisis porfírica.

Se han notificado casos de síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) y/o hiponatremia en pacientes tratados con tramadol. Tramadol debe utilizarse con precaución en pacientes con los siguientes factores de riesgo: edad avanzada, género femenino, hiponatremia basal, niveles de sodio en sangre en el límite normal o inferior.

Genotipos de CYP2D6:

El tramadol es metabolizado por la enzima hepática CYP2D6 a su metabolito activo O-desmetiltramadol. Si un paciente presenta una deficiencia o carencia total de esta enzima, es posible que no se obtenga un efecto analgésico adecuado. Sin embargo, si el paciente es un metabolizador ultrarrápido, puede presentar una mayor exposición a O-desmetiltramadol, lo que resulta en una mayor eficacia de tramadol y existe el riesgo de desarrollar efectos adversos de toxicidad por opioides. Debe tenerse precaución al prescribir tramadol a metabolizadores ultra rápidos conocidos. Los síntomas generales de la toxicidad por opioides son confusión, somnolencia, respiración superficial, pupilas contraídas, náuseas, vómitos, estreñimiento y falta de apetito. En los casos

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



graves, esto puede incluir síntomas de depresión circulatoria y respiratoria, que puede ser potencialmente mortal y muy rara vez mortal.

El uso de opioides puede causar insuficiencia suprarrenal: tramadol debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia suprarrenal, ya que los analgésicos opioides pueden disminuir la producción de cortisol.

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

El uso concomitante de opioides, incluyendo tramadol y benzodiazepinas puede resultar en sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, realice la prescripción concomitante de opioides y benzodiazepinas en pacientes en los cuales las opciones alternativas de tratamiento son inadecuadas. Si se toma la decisión de prescribir tramadol concomitantemente con benzodiazepinas, prescribir las dosis efectivas más bajas y optar por la duración mínima del uso concomitante, seguir a los pacientes de cerca para detectar signos y síntomas de sedación y depresión respiratoria.

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

El uso concomitante de opioides incluyendo tramadol, con alcohol, puede resultar en sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. El uso concomitante con alcohol no está recomendado.

Advertencia sobre excipientes

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Este medicamento puede producir molestias de estómago y diarrea porque contiene polioxil 40 aceite de castor hidrogenado (Cremophor RH40.)
Contiene sacarina sódica.

Nuevas reacciones adversas

Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes son náuseas y mareos, las cuales se presentan en más del 10% de los pacientes.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los intervalos de frecuencia utilizados son: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema inmune	Rara	Reacciones alérgicas (p.e. disnea, broncoespasmo, sibilancias, edema angioneurótico) y anafilaxia.
Trastornos endocrinos	No conocida	Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)/hiponatremia
Trastornos cardíacos	Poco frecuente	Relativas a la regulación cardiovascular (palpitaciones, taquicardia). Estas reacciones adversas pueden presentarse especialmente tras la administración intravenosa y en pacientes sometidos a esfuerzo físico.
	Rara	Bradicardia.
Exploraciones complementarias	Rara	Presión arterial aumentada.
Trastornos vasculares	Poco frecuente	Relativas a la regulación cardiovascular (hipotensión postural o colapso cardiovascular). Estas reacciones adversas pueden presentarse especialmente tras la administración intravenosa y en pacientes sometidos a esfuerzo físico.
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Mareo
	Frecuente	Cefaleas y somnolencia
	Rara	Parestesia, temblor, convulsiones epileptiformes, contracciones involuntarias de los músculos, coordinación anormal, síncope y trastornos del habla. Se han comunicado convulsiones tras la administración de dosis altas de tramadol o tras el tratamiento concomitante con otros medicamentos que puedan reducir el umbral convulsivo (ver secciones 4.4. y 4.5).
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Rara	Alteraciones del apetito
	No conocida	Hipoglucemia Insuficiencia suprarrenal

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación sistemas orgánicos	por	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos psiquiátricos		Rara	Alucinaciones, estado de confusión, alteraciones del sueño, delirio, ansiedad y pesadillas. Pueden darse reacciones adversas psíquicas tras la administración de tramadol variando de forma individual en intensidad y naturaleza (dependiendo de la personalidad y de la duración del tratamiento). Éstas incluyen cambios alteraciones del estado de ánimo (en general provoca estado de ánimo eufórico, a veces disforia), de la actividad (en general disminuida, a veces aumentada), y alteraciones de la capacidad cognitiva y sensorial (p.ej. toma de decisiones, alteraciones de la percepción). Puede originarse dependencia al fármaco, síntomas de abstinencia, similares a los que aparecen con la privación de opiáceos: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y síntomas gastrointestinales. Otros síntomas observados muy raramente tras la discontinuación de tramadol son: ataques de pánico, ansiedad intensa, alucinaciones, parestesias, acúfenos y síntomas inusuales del sistema nervioso central, (es decir, estado de confusión, delirios, despersonalización, desrealización y paranoia).
Trastornos oculares		Rara	Miosis, visión borrosa, midriasis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Rara	Depresión respiratoria*, disnea. Tras la administración de dosis que sobrepasan considerablemente las dosis recomendadas y la administración concomitante con otros medicamentos con acción depresora central (ver sección 4.5), puede presentarse una depresión respiratoria. Se han comunicado casos de empeoramiento del asma, aunque no se ha podido establecer una relación causal.
Trastornos gastrointestinales		Muy frecuente	Náuseas
		Frecuente	Estreñimiento, sequedad de boca y vómitos.
		Poco frecuente	Arcadas, molestias gastrointestinales (sensación de opresión en el estómago,

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
		hinchazón), diarrea.
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Frecuente	Hiperhidrosis
	Poco frecuente	Reacciones cutáneas (por ejemplo, prurito, erupción cutánea, urticaria).
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama	No conocida	Deficiencia de andrógenos (trastornos eréctiles / eyaculación)
Trastornos musculoesqueléticos	Rara	Debilidad motora
	No conocida	Distonía, hipertonía.
Trastornos hepatobiliares	Rara	En algunos casos aislados, se ha observado un incremento de las enzimas hepáticas con el uso terapéutico de tramadol.
	No conocida	Lesión hepática (hepatocelular, mixta, colestática)
Trastornos renales y urinarios	Rara	Dificultad en la micción (disuria y retención urinaria).
Trastornos generales	Frecuente	Fatiga

* Dado el riesgo de depresión respiratoria, los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente. Si se observan anomalías, la administración de este fármaco debe interrumpirse y adoptar medidas adecuadas.

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Tramadol no debe combinarse con inhibidores de la MAO.

Se han observado interacciones con peligro para la vida y que afectan al sistema nervioso central, a la función respiratoria y cardiovascular, en pacientes tratados con de la MAO en los últimos 14 días previos a la utilización del opioide petidina. No se puede descartar que se produzcan las mismas interacciones con inhibidores de la MAO, durante el tratamiento con Tramadol.

La administración simultánea de Tramadol con otros medicamentos depresores del sistema nervioso central, incluyendo alcohol, puede potenciar los efectos sobre el sistema nervioso central.

Tras la administración concomitante o previa de cimetidina (inhibidor enzimático) no son esperables interacciones clínicamente relevantes. La administración concomitante

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



o previa de carbamazepina (inductor enzimático) puede disminuir el efecto analgésico o reducir la duración de la acción.

Tramadol puede provocar convulsiones e incrementar el potencial de originar convulsiones de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina/norepinefrina, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo (tales como bupropion, mirtazapina, tetrahidrocannabinol).

El uso concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos tales como, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina (IRSN), inhibidores de la MAO (ver sección 4.3), antidepresivos tricíclicos y mirtazapina puede causar toxicidad por serotonina la cual puede ser fatal. Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden ser por ejemplo:

- Clonus espontáneo
- Clonus ocular inducible con agitación y diaforesis
- Temblor e hiperreflexia
- Hipertonía y temperatura corporal por encima de 38 °C y clonus ocular inducible.

La retirada de los medicamentos serotoninérgicos produce una rápida mejoría. El tratamiento depende de la naturaleza y gravedad de los síntomas.

Debe tenerse precaución durante el tratamiento concomitante con tramadol y derivados cumarínicos (por ejemplo warfarina) ya que se han notificado casos de aumento del INR (Cociente Internacional Normalizado) con hemorragias mayores y equimosis.

Otros medicamentos conocidos como inhibidores de la CYP3A4, tales como ketoconazol, eritromicina, ritonavir, quinidina, paroxetina, fluoxetina, sertralina, amitriptilina e isoniácida podrían inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación) y probablemente también el metabolismo del metabolito activo u O-desmetilado. No se ha estudiado la importancia clínica de éste tipo de interacción.

La administración pre o posoperatoria del antiemético ondansetrón (antagonista 5-HT₃) ha producido aumentos del requerimiento de tramadol en pacientes con dolor posoperatorio.

El uso concomitante de benzodiacepinas y opioides incrementa el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte, debido al efecto depresor aditivo del SNC.

El uso concomitante de alcohol y opioides aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor aditivo del SNC.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

La administración concomitante de tramadol con otros fármacos de acción central puede potenciar los efectos depresores del SNC.

Adicionalmente, el inserto y la información para prescribir deben ajustarse a las contraindicaciones del presente concepto.

3.1.9.7. SECNIDAL® 900MG

Expediente : 19925691
Radicado : 20191097400
Fecha : 23/05/2019
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada frasco para reconstituir a 30 mL contiene 900 mg de Secnidazol

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a suspensión oral

Indicaciones:

Tricomoniasis, amebiasis. Giardiasis

Contraindicaciones:

Antecedentes de discrasias sanguíneas, enfermedades del sistema nervioso central, niños menores de dos años de edad, primer trimestre de embarazo. Durante el tratamiento no deben ingerirse bebidas alcohólicas. Contiene aspartame, no debe administrarse en pacientes con fenilcetonuria porque se metaboliza a fenilalanina.

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
- Información para Prescribir CCDS v.1. LRC 27 de agosto de 2018

Nueva dosificación

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Preparar en el momento de uso. Adicionar agua hervida y fría hasta la marca del frasco. Agitar vigorosamente durante 1 minuto hasta obtener una suspensión homogénea (1mL=30mg). La posología recomendada es del orden de 30 mg/Kg en dosis única.

Niños:

Con peso de 16 a 25 Kg: 25 mL de la solución reconstituida de un frasco de 900mg (30 mL equivalen a 900 mg, 25 mL equivalen a 750 mg).

Con peso de 26 a 30 Kg: 1 frasco de Secnidol de 900 mg

En niños con peso inferior a 16 kg administrar la suspensión por 500 mg.

En niños con peso superior a 30 Kg administrar comprimidos a las dosis recomendadas.

Vía de administración: Oral

Nuevas contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los derivados imidazólicos.
- Niños menores de 2 años. Embarazo y Lactancia

Nuevas precauciones o advertencias

ADVERTENCIAS

Enfermedades del Sistema Nervioso Central (S.N.C.)

Durante el tratamiento no deben ingerirse bebidas alcohólicas.

Antecedentes de discrasias Sanguíneas

Advertencias sobre excipientes:

- Este medicamento contiene aspartame, que constituye una fuente de fenilalanina, por lo que debe emplearse con precaución en aquellos pacientes con fenilcetonuria.
- Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructuosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

Manejo de vehículos y maquinaria pesada: Se han reportado casos raros de vértigo.

Embarazo:

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

No se han observado efectos teratogénicos durante la experimentación animal. Sin embargo, en vista de la ausencia de datos en humanos, el uso de Secnidazol durante el embarazo está contraindicado.

Lactancia:

El Secnidazol es excretado en la leche materna. Suspender Lactancia durante el tratamiento

Nuevas reacciones adversas

EFFECTOS ADVERSOS

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: leucopenia moderada (reversible luego de la suspensión del tratamiento).

Trastornos del sistema inmune: reacciones de hipersensibilidad (fiebre, eritema, urticaria, angioedema, y reacción anafiláctica).

Trastornos del sistema nervioso: Vértigo, parestesia, coordinación anormal y ataxia, neuropatía sensitiva y motora periférica.

Trastornos gastrointestinales: Náusea, vómito, gastralgia, dolor abdominal superior (dolor epigástrico), alteración del gusto (metálico), glositis, estomatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Rash

Nuevas interacciones

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Combinaciones Terapéuticas Contraindicadas:

-Disulfiram: se han notificado casos de reacciones psicóticas en pacientes que emplean secnidazol y disulfiram de forma concomitante. Episodios de delirio, confusión.

-Alcohol: Fiebre, eritema, vómito, taquicardia (efecto antabuse). Evitar la ingesta de bebidas alcohólicas y medicinas que contengan alcohol.

Combinaciones Sujetas a Precaución:

-Anticoagulantes orales (descrito para Warfarina): Potenciación del efecto del anticoagulante oral e incremento del riesgo de hemorragia por disminución de su catabolismo hepático. Se debe determinar más frecuentemente el tiempo de protrombina y monitorear el INR. Ajustar la dosis de anticoagulante oral durante el tratamiento con Secnidazol y 8 días después de suspender el tratamiento

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora 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**
- **Información para Prescribir CCDS v.1. LRC 27 de agosto de 2018**

Nueva dosificación

Posología y forma de administración

Preparar en el momento de uso. Adicionar agua hervida y fría hasta la marca del frasco. Agitar vigorosamente durante 1 minuto hasta obtener una suspensión homogénea (1mL=30mg). La posología recomendada es del orden de 30 mg/Kg en dosis única.

Niños:

Con peso de 16 a 25 Kg: 25 mL de la solución reconstituida de un frasco de 900mg (30 mL equivalen a 900 mg, 25 mL equivalen a 750 mg).

Con peso de 26 a 30 Kg: 1 frasco de Secnidal de 900 mg

En niños con peso inferior a 16 kg administrar la suspensión por 500 mg.

En niños con peso superior a 30 Kg administrar comprimidos a las dosis recomendadas.

Vía de administración: Oral

Nuevas contraindicaciones

- **Hipersensibilidad a los derivados imidazólicos.**
- **Niños menores de 2 años. Embarazo y Lactancia**

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Enfermedades del Sistema Nervioso Central (S.N.C.)

Durante el tratamiento no deben ingerirse bebidas alcohólicas.

Antecedentes de discrasias Sanguíneas

Advertencias sobre excipientes:

- Este medicamento contiene aspartame, que constituye una fuente de fenilalanina, por lo que debe emplearse con precaución en aquellos pacientes con fenilcetonuria.
- Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructuosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

Manejo de vehículos y maquinaria pesada: Se han reportado casos raros de vértigo.

Embarazo:

No se han observado efectos teratogénicos durante la experimentación animal. Sin embargo, en vista de la ausencia de datos en humanos, el uso de Secnidazol durante el embarazo está contraindicado.

Lactancia:

El Secnidazol es excretado en la leche materna. Suspender Lactancia durante el tratamiento

Nuevas reacciones adversas

Efectos adversos

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: leucopenia moderada (reversible luego de la suspensión del tratamiento).

Trastornos del sistema inmune: reacciones de hipersensibilidad (fiebre, eritema, urticaria, angioedema, y reacción anafiláctica).

Trastornos del sistema nervioso: Vértigo, parestesia, coordinación anormal y ataxia, neuropatía sensitiva y motora periférica.

Trastornos gastrointestinales: Náusea, vómito, gastralgia, dolor abdominal superior (dolor epigástrico), alteración del gusto (metálico), glositis, estomatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Rash

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas interacciones

Interacciones medicamentosas

Combinaciones Terapéuticas Contraindicadas:

-Disulfiram: se han notificado casos de reacciones psicóticas en pacientes que emplean secnidazol y disulfiram de forma concomitante. Episodios de delirio, confusión.

-Alcohol: Fiebre, eritema, vómito, taquicardia (efecto antabuse). Evitar la ingesta de bebidas alcohólicas y medicinas que contengan alcohol.

Combinaciones Sujetas a Precaución:

-Anticoagulantes orales (descrito para Warfarina): Potenciación del efecto del anticoagulante oral e incremento del riesgo de hemorragia por disminución de su catabolismo hepático. Se debe determinar más frecuentemente el tiempo de protrombina y monitorear el INR. Ajustar la dosis de anticoagulante oral durante el tratamiento con Secnidazol y 8 días después de suspender el tratamiento

3.1.9.8. ESPIRONOLACTONA 25 MG TABLETAS

Expediente : 19973061
Radicado : 20191098318
Fecha : 24/05/2019
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene 25 mg de Espironolactona Micronizada USP

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Hipertension arterial. Aldosteronismo primario o secundario. Edema de diversa etiología.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento, hiperkalemia severa. Adminístrese con precaución en pacientes con daño en la función renal o hepática. Embarazo

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

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para Prescribir Versión CCDS V.5.0 LRC 20-oct-2017. Fecha de revisión: abril de 2019

Nueva dosificación

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

General

La dosis está basada generalmente en las siguientes directrices:

Adultos: los primeros tres a seis días una dosis diaria de 100 mg a 400 mg de espironolactona.

Administración:

Espironolactona debe ser ingerida sin masticar y con una cantidad suficiente de líquidos, y es mejor que sea tomada en el desayuno o en el almuerzo.

Población pediátrica: en general, la dosis diaria en niños es de 1,5 mg a 3 mg por kg de peso. Se han llevado estudios no controlados.

Hipertensión esencial: Dosis usual 50-100 mg/día. En casos severos, puede incrementarse gradualmente con intervalos de 2 semanas hasta 200 mg/día. La dosis diaria total se puede administrar en forma dividida o en una sola dosis. El tratamiento debe continuarse mínimo durante 2 semanas, ya que una respuesta adecuada puede no ocurrir antes de este tiempo. La dosis debe ajustarse de acuerdo con la respuesta. Espironolactona puede potenciar la acción de los diuréticos o de otros antihipertensivos, por lo que su dosificación debe reducirse al 50% cuando se agregue Espironolactona al régimen y posteriormente se harán los ajustes necesarios.

Edemas: La dosis total diaria puede administrarse en dosis divididas o en una sola dosis diaria.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Insuficiencia cardiaca congestiva: Dosis usual: 100 mg por día. En casos severos, la dosis puede aumentarse gradualmente a 200 mg por día. Cuando el edema es controlado, la dosis de mantenimiento usual es de 25-200 mg por día.

Cirrosis: si la relación urinaria Na^+/K^+ es mayor de 1 la dosis sugerida es de 100 mg por día. Si la relación es menor de 1 la dosis sugerida es de 200-400 mg por día. La dosis de mantenimiento se determina individualmente.

Síndrome nefrótico: la dosis usual en adultos es de 100-200 mg/día. La espironolactona no ha mostrado que modifique el proceso patológico básico y su empleo se recomienda cuando el tratamiento de la enfermedad subyacente, restricción de la ingesta de líquidos y de sodio y el uso de otros diuréticos no han causado una respuesta adecuada.

Edema idiopático: la dosis usual es de 100 mg/día. Edema en niños: la dosis inicial es de 3 mg/kg/día administrada en tomas divididas. La dosis se ajusta de acuerdo con la respuesta y la tolerancia.

Si es necesario preparar una suspensión, se pulveriza 1 tableta de Espironolactona en glicerina. Dicha suspensión es estable durante un mes manteniéndola en el refrigerador.

Hiperaldosteronismo primario: Espironolactona se emplea como diagnóstico inicial para suministrar evidencia presuntiva de hiperaldosteronismo primario mientras los pacientes reciben una dieta normal. Después de establecer el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario en forma definitiva, la espironolactona puede administrarse en dosis diarias de 100 a 400 mg en la fase preparatoria de la cirugía. En pacientes no candidatos para cirugía, puede emplearse la espironolactona a largo plazo como terapia de mantenimiento, usando la menor dosis efectiva. Hipopotasemia/hipomagnesemia: una dosis diaria de 25-100 mg es útil en el tratamiento de la hipopotasemia/hipomagnesemia inducida por diuréticos, cuando el suplemento oral de potasio es considerado inapropiado.

Nuevas contraindicaciones

Espironolactona no debe ser utilizada:

- En pacientes con hipersensibilidad a la espironolactona o cualquiera de los excipientes del producto.
- En pacientes con insuficiencia renal aguda, deterioro significativo de la función renal y depuración de creatinina por debajo de 30 mL por $1,73 \text{ m}^2$ de superficie corporal o anuria.
- En pacientes con hiperpotasemia severa.
- Enfermedad de Addison u otras condiciones asociadas con hiperpotasemia o con el uso concomitante de eplerenona.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Además de otros medicamentos que causan hiperpotasemia, el uso concomitante de trimetoprima/sulfametoxazol (cotrimoxazol) con espironolactona puede provocar hiperpotasemia clínicamente relevante con aumento del riesgo de muerte súbita.
- En pacientes con hiponatremia severa.
- En pacientes con hipovolemia o deshidratación.
- Durante el embarazo.
- En madres en periodo de lactancia

Nuevas precauciones o advertencias

ADVERTENCIAS

Adminístrese con precaución en pacientes con daño en la función renal o hepática. La espironolactona puede causar cambios en la voz. Para determinar si se debe iniciar el tratamiento con Espironolactona se debe prestar especial atención a esta posibilidad en pacientes cuya voz es particularmente importante para su trabajo (por ejemplo, los actores, cantantes, profesores).

PRECAUCIONES

El tratamiento con Espironolactona requiere una supervisión médica habitual.

Particularmente un cuidadoso monitoreo es necesario.

- En pacientes con hipotensión severa.
- En pacientes con función renal disminuida (incrementa el riesgo de desarrollar hiperpotasemia).

El tratamiento con Espironolactona requiere un monitoreo habitual del sodio, potasio y creatinina séricas.

Frecuentes pruebas de los niveles de potasio sérico son necesarios en pacientes con función renal deteriorada y una depuración de creatinina por debajo de 60 mL/min por 1.73 m² de superficie corporal, así como en los casos donde Espironolactona es tomada en combinación con ciertos otros medicamentos los cuales conllevan a un incremento de las concentraciones de potasio.

En algunos pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, se ha observado una progresión tumoral durante el tratamiento con espironolactona. La espironolactona se une al receptor de andrógenos y puede aumentar el valor del antígeno prostático específico (PSA).

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tumorigénico en ratas

Nuevas reacciones adversas

Las frecuencias para las siguientes reacciones adversas no son conocidas (no pueden ser estimadas a partir de los datos disponibles).

Desórdenes de la sangre y sistema linfático

Cambios en el color de la sangre (eosinofilia, agranulocitosis)

Desórdenes gastrointestinales,

Síntomas gastrointestinales tales como náusea, vómito o diarrea: un incremento de los niveles de enzimas hepáticas, así como puede desarrollarse ulceración gástrica (también con sangrado).

Desórdenes hepatobiliares

Hepatitis

Desórdenes del metabolismo y la nutrición

Durante el tratamiento con Espironolactona puede desarrollarse hiperpotasemia. Esta posibilidad es particularmente aguda en pacientes con alteraciones de la función renal. Particularmente en el evento de un pulso irregular, cansancio o debilidad muscular (por ejemplo, en las piernas), debe considerarse cuidadosamente la posibilidad de hiperpotasemia.

Espironolactona puede conllevar a hiponatremia (particularmente en conjunción con administración o ingestión de abundantes cantidades de agua), a hipovolemia y a deshidratación, y contribuir al desarrollo o empeoramiento de una acidosis metabólica hiperclorémica.

Pueden presentarse mareos o calambres en las piernas en el contexto de hipovolemia, deshidratación o hiperpotasemia.

Varias enfermedades, otras medicaciones concomitantes, así como el tipo de nutrición pueden jugar un papel importante en el posible desarrollo de alteraciones en el balance electrolítico.

Alteraciones en el balance electrolítico (particularmente si son pronunciados) deben ser corregidas.

Desórdenes del sistema nervioso

Dolor de cabeza, ataxia, mareo/somnolencia, letargia.

Acta No. 23 de 2019 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Desórdenes renales y urinarios

Aumento de la producción de orina puede provocar o agravar las quejas en pacientes con una obstrucción del flujo urinario, falla renal especialmente en el contexto de disminución de la perfusión renal.

Trastornos del sistema reproductivo y de la mama

Debido a su similitud química con las hormonas sexuales, la espironolactona puede hacer los pezones más sensibles al tacto y provocar mastodinia y aumento de las mamas. Este efecto es dosis-dependiente y se produce tanto en hombres como en mujeres. Agrandamiento de los senos en hombres es dependiente de la duración de la terapia y es reversible.

En mujeres, irregularidades menstruales (dosis dependiente) incluyendo amenorrea.

En hombres, la potencia puede ser alterada.

Progresión del cáncer de próstata resistente a la castración.

Desórdenes respiratorios, torácicos o mediastinales

La espironolactona puede causar cambios en la voz en forma de ronquera y la profundización de la voz (en las mujeres), o aumento en el tono (en los hombres). En algunos pacientes estos cambios vocales persisten incluso después de que Espironolactona ha sido discontinuada.

Desórdenes de la piel y el tejido subcutáneo

Puede provocar reacciones alérgicas de la piel o alergia (entre otros, urticaria, prurito).

Ampollas penfigoides o pénfigo bulloso, hirsutismo.

Nuevas interacciones

Alimentos: la absorción de Espironolactona es marcadamente incrementada si Espironolactona es tomada junto con las comidas.

Asociaciones no recomendadas: cuando la espironolactona es tomada en combinación con sales de potasio, con medicamentos que reducen la excreción de potasio, con AINES o inhibidores de la ECA, puede ocurrir incremento de la concentración de potasio sérico e hiperpotasemia severa.

Tomar en cuenta: la administración concurrente de AINES pueden debilitar la acción de espironolactona.

Tanto espironolactona y carbenoxolona pueden comprometer la acción del otro fármaco. En este sentido, regaliz en grandes cantidades actúa de la misma manera que carbenoxolona.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La espironolactona puede causar un incremento de los niveles sanguíneos de digoxina.

Si otros medicamentos antihipertensivos se toman concomitantemente con Espironolactona, se debe anticipar una más pronunciada caída de la presión sanguínea.

Puede presentarse hiperpotasemia en el contexto de acidosis metabólica hiperclorémica en pacientes a los que se les administra espironolactona concomitantemente con colestiramina.

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**
- **Información para Prescribir Versión CCDS V.5.0 LRC 20-oct-2017. Fecha de revisión: abril de 2019**

Nueva dosificación

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

General

La dosis está basada generalmente en las siguientes directrices:

Adultos: los primeros tres a seis días una dosis diaria de 100 mg a 400 mg de espironolactona.

Administración:

Espironolactona debe ser ingerida sin masticar y con una cantidad suficiente de líquidos, y es mejor que sea tomada en el desayuno o en el almuerzo.

Población pediátrica: en general, la dosis diaria en niños es de 1,5 mg a 3 mg por kg de peso. Se han llevado estudios no controlados.

Hipertensión esencial: Dosis usual 50-100 mg/día. En casos severos, puede incrementarse gradualmente con intervalos de 2 semanas hasta 200 mg/día. La dosis diaria total se puede administrar en forma dividida o en una sola dosis. El tratamiento

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



debe continuarse mínimo durante 2 semanas, ya que una respuesta adecuada puede no ocurrir antes de este tiempo. La dosis debe ajustarse de acuerdo con la respuesta. Espironolactona puede potenciar la acción de los diuréticos o de otros antihipertensivos, por lo que su dosificación debe reducirse al 50% cuando se agregue Espironolactona al régimen y posteriormente se harán los ajustes necesarios.

Edemas: La dosis total diaria puede administrarse en dosis divididas o en una sola dosis diaria.

Insuficiencia cardiaca congestiva: Dosis usual: 100 mg por día. En casos severos, la dosis puede aumentarse gradualmente a 200 mg por día. Cuando el edema es controlado, la dosis de mantenimiento usual es de 25-200 mg por día.

Cirrosis: si la relación urinaria Na^+/K^+ es mayor de 1 la dosis sugerida es de 100 mg por día. Si la relación es menor de 1 la dosis sugerida es de 200-400 mg por día. La dosis de mantenimiento se determina individualmente.

Síndrome nefrótico: la dosis usual en adultos es de 100-200 mg/día. La espironolactona no ha mostrado que modifique el proceso patológico básico y su empleo se recomienda cuando el tratamiento de la enfermedad subyacente, restricción de la ingesta de líquidos y de sodio y el uso de otros diuréticos no han causado una respuesta adecuada.

Edema idiopático: la dosis usual es de 100 mg/día. Edema en niños: la dosis inicial es de 3 mg/kg/día administrada en tomas divididas. La dosis se ajusta de acuerdo con la respuesta y la tolerancia.

Si es necesario preparar una suspensión, se pulveriza 1 tableta de Espironolactona en glicerina. Dicha suspensión es estable durante un mes manteniéndola en el refrigerador.

Hiperaldosteronismo primario: Espironolactona se emplea como diagnóstico inicial para suministrar evidencia presuntiva de hiperaldosteronismo primario mientras los pacientes reciben una dieta normal. Después de establecer el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario en forma definitiva, la espironolactona puede administrarse en dosis diarias de 100 a 400 mg en la fase preparatoria de la cirugía. En pacientes no candidatos para cirugía, puede emplearse la espironolactona a largo plazo como terapia de mantenimiento, usando la menor dosis efectiva.

Hipopotasemia/hipomagnesemia: una dosis diaria de 25-100 mg es útil en el tratamiento de la hipopotasemia/hipomagnesemia inducida por diuréticos, cuando el suplemento oral de potasio es considerado inapropiado.

Nuevas contraindicaciones

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Espironolactona no debe ser utilizada:

- En pacientes con hipersensibilidad a la espironolactona o cualquiera de los excipientes del producto.
- En pacientes con insuficiencia renal aguda, deterioro significativo de la función renal y depuración de creatinina por debajo de 30 mL por 1,73 m² de superficie corporal o anuria.
- En pacientes con hiperpotasemia severa.
- Enfermedad de Addison u otras condiciones asociadas con hiperpotasemia o con el uso concomitante de eplerenona.
- Además de otros medicamentos que causan hiperpotasemia, el uso concomitante de trimetoprima/sulfametoxazol (cotrimoxazol) con espironolactona puede provocar hiperpotasemia clínicamente relevante con aumento del riesgo de muerte súbita.
- En pacientes con hiponatremia severa.
- En pacientes con hipovolemia o deshidratación.
- Durante el embarazo.
- En madres en periodo de lactancia

Nuevas precauciones o advertencias

ADVERTENCIAS

Adminístrese con precaución en pacientes con daño en la función renal o hepática. La espironolactona puede causar cambios en la voz. Para determinar si se debe iniciar el tratamiento con Espironolactona se debe prestar especial atención a esta posibilidad en pacientes cuya voz es particularmente importante para su trabajo (por ejemplo, los actores, cantantes, profesores).

PRECAUCIONES

El tratamiento con Espironolactona requiere una supervisión médica habitual.

Particularmente un cuidadoso monitoreo es necesario.

- En pacientes con hipotensión severa.
- En pacientes con función renal disminuida (incrementa el riesgo de desarrollar hiperpotasemia).

El tratamiento con Espironolactona requiere un monitoreo habitual del sodio, potasio y creatinina séricas.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Frecuentes pruebas de los niveles de potasio sérico son necesarios en pacientes con función renal deteriorada y una depuración de creatinina por debajo de 60 mL/min por 1.73 m² de superficie corporal, así como en los casos donde Espironolactona es tomada en combinación con ciertos otros medicamentos los cuales conllevan a un incremento de las concentraciones de potasio.

En algunos pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, se ha observado una progresión tumoral durante el tratamiento con espironolactona. La espironolactona se une al receptor de andrógenos y puede aumentar el valor del antígeno prostático específico (PSA).

Tumorigénico en ratas

Nuevas reacciones adversas

Las frecuencias para las siguientes reacciones adversas no son conocidas (no pueden ser estimadas a partir de los datos disponibles).

Desórdenes de la sangre y sistema linfático

Cambios en el color de la sangre (eosinofilia, agranulocitosis)

Desórdenes gastrointestinales,

Síntomas gastrointestinales tales como náusea, vómito o diarrea: un incremento de los niveles de enzimas hepáticas, así como puede desarrollarse ulceración gástrica (también con sangrado).

Desórdenes hepatobiliares

Hepatitis

Desórdenes del metabolismo y la nutrición

Durante el tratamiento con Espironolactona puede desarrollarse hiperpotasemia. Esta posibilidad es particularmente aguda en pacientes con alteraciones de la función renal. Particularmente en el evento de un pulso irregular, cansancio o debilidad muscular (por ejemplo, en las piernas), debe considerarse cuidadosamente la posibilidad de hiperpotasemia.

Espironolactona puede conllevar a hiponatremia (particularmente en conjunción con administración o ingestión de abundantes cantidades de agua), a hipovolemia y a deshidratación, y contribuir al desarrollo o empeoramiento de una acidosis metabólica hiperclorémica.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pueden presentarse mareos o calambres en las piernas en el contexto de hipovolemia, deshidratación o hiperpotasemia.

Varias enfermedades, otras medicaciones concomitantes, así como el tipo de nutrición pueden jugar un papel importante en el posible desarrollo de alteraciones en el balance electrolítico.

Alteraciones en el balance electrolítico (particularmente si son pronunciados) deben ser corregidas.

Desórdenes del sistema nervioso

Dolor de cabeza, ataxia, mareo/somnolencia, letargia.

Desórdenes renales y urinarios

Aumento de la producción de orina puede provocar o agravar las quejas en pacientes con una obstrucción del flujo urinario, falla renal especialmente en el contexto de disminución de la perfusión renal.

Trastornos del sistema reproductivo y de la mama

Debido a su similitud química con las hormonas sexuales, la espironolactona puede hacer los pezones más sensibles al tacto y provocar mastodinia y aumento de las mamas. Este efecto es dosis-dependiente y se produce tanto en hombres como en mujeres. Agrandamiento de los senos en hombres es dependiente de la duración de la terapia y es reversible.

En mujeres, irregularidades menstruales (dosis dependiente) incluyendo amenorrea.

En hombres, la potencia puede ser alterada.

Progresión del cáncer de próstata resistente a la castración.

Desórdenes respiratorios, torácicos o mediastinales

La espironolactona puede causar cambios en la voz en forma de ronquera y la profundización de la voz (en las mujeres), o aumento en el tono (en los hombres). En algunos pacientes estos cambios vocales persisten incluso después de que Espironolactona ha sido descontinuada.

Desórdenes de la piel y el tejido subcutáneo

Puede provocar reacciones alérgicas de la piel o alergia (entre otros, urticaria, prurito). Ampollas penfigoides o pénfigo bulloso, hirsutismo.

Nuevas interacciones

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Alimentos: la absorción de Espironolactona es marcadamente incrementada si Espironolactona es tomada junto con las comidas.

Asociaciones no recomendadas: cuando la espironolactona es tomada en combinación con sales de potasio, con medicamentos que reducen la excreción de potasio, con AINES o inhibidores de la ECA, puede ocurrir incremento de la concentración de potasio sérico e hiperpotasemia severa.

Tomar en cuenta: la administración concurrente de AINES pueden debilitar la acción de espironolactona.

Tanto espironolactona y carbenoxolona pueden comprometer la acción del otro fármaco. En este sentido, regaliz en grandes cantidades actúa de la misma manera que carbenoxolona.

La espironolactona puede causar un incremento de los niveles sanguíneos de digoxina.

Si otros medicamentos antihipertensivos se toman concomitantemente con Espironolactona, se debe anticipar una más pronunciada caída de la presión sanguínea.

Puede presentarse hiperpotasemia en el contexto de acidosis metabólica hiperclorémica en pacientes a los que se les administra espironolactona concomitantemente con colestiramina.

3.1.9.9. SECNIDAL 1G TABLETAS

Expediente : 19927704
Radicado : 20191099295
Fecha : 27/05/2019
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A

Composición: Cada tableta contiene 1000 mg de Secnidazol

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Tricomoniasis, amebiasis, giardiasis

Contraindicaciones:

Antecedentes de discrasias sanguíneas, enfermedades del sistema nervioso central, niños menores de dos años de edad, primer trimestre de embarazo. Durante el tratamiento no

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



deben ingerirse bebidas alcohólicas. En la promoción al cuerpo médico debe advertirse que el secnidazol produce cáncer en animales de experimentación por lo tanto se considera potencialmente peligroso en humanos.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión INSERTO SECNIDAL comprimidos 1g
- Información para Prescribir Versión IP_Secnidal_comp_1g–Información para prescribir Actualización según CCDS v.1. LRC 27 de agosto de 2018

Nueva dosificación

Uretritis y Vaginitis causada por *Trichomonas vaginalis*:

Adultos: 2g en dosis única antes de las comidas. Se recomienda tratamiento simultáneo de la pareja sexual.

Vaginosis bacteriana:

Adultos: 2g en dosis única. Se recomienda tratamiento simultáneo de la pareja sexual.

Amebiasis intestinal:

Aguda (forma histolítica):

Adultos: 2g en dosis única antes de las comidas.

Niños: 30mg/Kg/día en una dosis antes de las comidas, la dosis debe tomarse en 1 solo día.

Asintomática (trofozoitos y quistes): Igual dosis diariamente por 3 días.

Amebiasis hepática:

Adultos: 1,5 g por día en una o más dosis, antes de las comidas, por 5 días.

Niños: 30/mg/kg/día en una o más dosis antes de las comidas, por 5 días.

Nota: En la fase supurativa de amebiasis hepática, combinar el tratamiento de secnidazol con drenaje del absceso.

Giardiasis:

Adultos: 2g en dosis única antes de las comidas.

Niños: 30mg/Kg/día en una dosis antes de las comidas, la dosis debe tomarse en 1 solo día.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Vía de administración: Oral

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad a los derivados imidazólicos.

Niños menores de 2 años.

Embarazo y Lactancia

Nuevas precauciones o advertencias

Enfermedades del sistema nervioso central (S.N.C.). Durante el tratamiento no deben ingerirse bebidas alcohólicas. Evitar la administración en pacientes que presentan antecedentes de discrasias sanguíneas.

Manejo de vehículos y maquinaria pesada: Se han reportado casos raros de vértigo después de la administración de derivados del imidazol.

Embarazo:

No se han observado efectos teratogénicos durante la experimentación animal, por lo que no se espera una malformación en los humanos.

En efecto, a la fecha, las sustancias responsables de malformaciones en los humanos han demostrado ser teratogénicas en los animales durante los estudios realizados en ambas especies.

Clínicamente, actualmente no hay datos suficientes para evaluar un posible efecto de malformación o fetotoxicidad por secnidazol cuando se administra durante el embarazo. En consecuencia, como medida de precaución, el uso de secnidazol durante el embarazo está contraindicado.

Lactancia:

El secnidazol es excretado en la leche materna. Está documentado el paso a través de la leche materna de otros derivados imidazólicos, y se han reportado casos de candidiasis oro-anal y diarrea en niños amamantados por madres tratadas con otros derivados imidazólicos. En consecuencia, es necesario suspender la lactancia durante el tratamiento.

Nuevas reacciones adversas

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: leucopenia moderada (reversible luego de la suspensión del tratamiento).

Trastornos del sistema inmune: reacciones de hipersensibilidad (fiebre, eritema, urticaria, angioedema, y reacción anafiláctica)

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del sistema nervioso: Vértigo, parestesia, coordinación anormal y ataxia, neuropatía sensitiva y motora periférica.

Trastornos gastrointestinales: Náusea, vómito, gastralgia, dolor abdominal superior (dolor epigástrico), alteración del gusto (metálico), glositis, estomatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Rash

Nuevas interacciones

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y CON ALIMENTOS

Combinaciones terapéuticas no aconsejadas:

- con disulfiram: riesgo de aparición de reacciones psicóticas, episodios de delirio y estados confusionales.
- con alcohol: Fiebre, eritema, vómito, taquicardia (efecto antabuse). Evitar la ingesta de bebidas alcohólicas y medicamentos que contengan alcohol.
- con anticoagulantes (warfarina): aumento del efecto de los anticoagulantes orales y del riesgo de hemorragia

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 INSERTO SECNIDAL comprimidos 1g**
- **Información para Prescribir Versión IP_Secnidal_comp_1g–Información para prescribir Actualización según CCDS v.1. LRC 27 de agosto de 2018**

Nueva dosificación

Uretritis y Vaginitis causada por Trichomonas vaginalis:

Adultos: 2g en dosis única antes de las comidas. Se recomienda tratamiento simultáneo de la pareja sexual.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vaginosis bacteriana:

Adultos: 2g en dosis única. Se recomienda tratamiento simultáneo de la pareja sexual.

Amebiasis intestinal:

Aguda (forma histolítica):

Adultos: 2g en dosis única antes de las comidas.

Niños: 30mg/Kg/día en una dosis antes de las comidas, la dosis debe tomarse en 1 solo día.

Asintomática (trofozoitos y quistes): Igual dosis diariamente por 3 días.

Amebiasis hepática:

Adultos: 1,5 g por día en una o más dosis, antes de las comidas, por 5 días.

Niños: 30/mg/kg/día en una o más dosis antes de las comidas, por 5 días.

Nota: En la fase supurativa de amebiasis hepática, combinar el tratamiento de secnidazol con drenaje del absceso.

Giardiasis:

Adultos: 2g en dosis única antes de las comidas.

Niños: 30mg/Kg/día en una dosis antes de las comidas, la dosis debe tomarse en 1 solo día.

Vía de administración: Oral

Nuevas contraindicaciones

- **Hipersensibilidad a los derivados imidazólicos.**
- **Niños menores de 2 años.**
- **Embarazo y Lactancia**

Nuevas precauciones o advertencias

Enfermedades del sistema nervioso central (S.N.C.). Durante el tratamiento no deben ingerirse bebidas alcohólicas. Evitar la administración en pacientes que presentan antecedentes de discrasias sanguíneas.

Manejo de vehículos y maquinaria pesada: Se han reportado casos raros de vértigo después de la administración de derivados del imidazol.

Embarazo:

No se han observado efectos teratogénicos durante la experimentación animal, por lo que no se espera una malformación en los humanos.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En efecto, a la fecha, las sustancias responsables de malformaciones en los humanos han demostrado ser teratogénicas en los animales durante los estudios realizados en ambas especies.

Clínicamente, actualmente no hay datos suficientes para evaluar un posible efecto de malformación o fetotoxicidad por secnidazol cuando se administra durante el embarazo. En consecuencia, como medida de precaución, el uso de secnidazol durante el embarazo está contraindicado.

Lactancia:

El secnidazol es excretado en la leche materna. Está documentado el paso a través de la leche materna de otros derivados imidazólicos, y se han reportado casos de candidiasis oro-anal y diarrea en niños amamantados por madres tratadas con otros derivados imidazólicos. En consecuencia, es necesario suspender la lactancia durante el tratamiento.

Nuevas reacciones adversas

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: leucopenia moderada (reversible luego de la suspensión del tratamiento).

Trastornos del sistema inmune: reacciones de hipersensibilidad (fiebre, eritema, urticaria, angioedema, y reacción anafiláctica)

Trastornos del sistema nervioso: Vértigo, parestesia, coordinación anormal y ataxia, neuropatía sensitiva y motora periférica.

Trastornos gastrointestinales: Náusea, vómito, gastralgia, dolor abdominal superior (dolor epigástrico), alteración del gusto (metálico), glositis, estomatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Rash

Nuevas interacciones

Interacciones con otros medicamentos y con alimentos

Combinaciones terapéuticas no aconsejadas:

- con disulfiram: riesgo de aparición de reacciones psicóticas, episodios de delirio y estados confusionales.
- con alcohol: Fiebre, eritema, vómito, taquicardia (efecto antabuse). Evitar la ingesta de bebidas alcohólicas y medicamentos que contengan alcohol.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

- con anticoagulantes (warfarina): aumento del efecto de los anticoagulantes orales y del riesgo de hemorragia

3.1.9.10. SECNIDAL COMPRIMIDOS 500MG

Expediente : 19919065
Radicado : 20191099314
Fecha : 27/05/2019
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A

Composición: Cada tableta contiene 500 mg de Secnidazol

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Uretritis y vaginitis causadas por trichomonas vaginalis.
Amebiasis intestinal y hepática. . Giardiasis. Vaginosis bacteriana.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los derivados imidazólicos antecedentes de discrasias sanguíneas, altas dosis de nitroimidazoles en humanos puede producir efectos tóxicos sobre el sistema nervioso central, niños menores de dos (2) años de edad, no se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, tampoco durante el periodo de lactancia. Se debe evitar el consumo de bebidas alcohólicas durante el tratamiento. Producto de uso delicado que solo debe ser administrado bajo vigilancia 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:

Modificación de dosificación
Modificación de contraindicaciones
Modificación de precauciones o advertencias
Modificación de reacciones adversas
Modificación de interacciones
Inserto Versión INSERTO SECNIDAL comprimidos 500 mg e inserto SECNIDAL comprimidos 500 mg
Información para Prescribir Versión IP SECNIDAL comprimidos 500 mg –Información para prescribir Actualización según CCDS v.1. LRC 27 de agosto de 2018

Nueva dosificación

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Posología y forma de administración

En niños con peso superior a 30 Kg administrar comprimidos a las dosis recomendadas.

En niños con un peso inferior a 30 kg se recomiendan otros productos adecuados para su posología, como la suspensión por 500 mg y 900 mg.

Comprimidos

Uretritis y Vaginitis causada por *Trichomonas vaginalis*:

Adultos: 2 g en dosis única, antes de las comidas. Se recomienda tratamiento simultáneo de la pareja sexual.

Vaginosis bacteriana:

Adultos: 2 g en dosis única. Se recomienda tratamiento simultáneo de la pareja sexual.

Amebiasis Intestinal Aguda (forma histolítica):

Adultos: 2 g en dosis única antes de las comidas.

Niños: 30 mg/Kg/día en dosis única en un solo día.

Asintomática (formas minuta y quística): Igual dosis diariamente por 3 días.

Amebiasis Hepática:

Adultos: 1.5 g por día en una o más dosis, antes de las comidas, por 5 días.

Niños: 30 mg/Kg/día en una o más dosis antes de las comidas, por 5 días.

Nota: En la fase supurativa de amebiasis hepática, combinar el tratamiento de Secnidazol con drenaje del absceso.

Giardiasis:

Adultos: 2 g en dosis única antes de las comidas.

Niños: 30 mg/Kg/día en dosis única en un solo día.

Vía de administración: Oral

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad a los derivados imidazólicos.

Niños menores de 2 años.

Embarazo y Lactancia

Nuevas precauciones o advertencias

Enfermedades del Sistema Nervioso Central (S.N.C.)

Acta No. 23 de 2019 SEM

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



La salud
es de todos

Minsalud

Durante el tratamiento no deben ingerirse bebidas alcohólicas.

Antecedentes de discrasias Sanguíneas

Altas dosis de nitroimidazoles en humanos pueden producir efectos tóxicos sobre el sistema nervioso central.

Producto de uso delicado que solo debe ser administrado bajo vigilancia médica.

Manejo de vehículos y maquinaria pesada: Se han reportado casos raros de vértigo.

Embarazo:

No se han observado efectos teratogénicos durante la experimentación animal. Sin embargo, en vista de la ausencia de datos en humanos, el uso de Secnidazol durante el embarazo está contraindicado.

Lactancia:

El Secnidazol es excretado en la leche materna. Suspender Lactancia durante el tratamiento.

Nuevas reacciones adversas

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: leucopenia moderada (reversible luego de la suspensión del tratamiento).

Trastornos del sistema inmune: reacciones de hipersensibilidad (fiebre, eritema, urticaria, angioedema, y reacción anafiláctica)

Trastornos del sistema nervioso: Vértigo, parestesia, coordinación anormal y ataxia, neuropatía sensitiva y motora periférica.

Trastornos gastrointestinales: Náusea, vómito, gastralgia, dolor abdominal superior (dolor epigástrico), alteración del gusto (metálico), glositis, estomatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Rash

Nuevas interacciones

Interacciones con otros medicamentos y con alimentos

Combinaciones Terapéuticas no aconsejadas:

- Disulfiram: se han notificado casos de reacciones psicóticas en pacientes que emplean secnidazol y disulfiram de forma concomitante. Episodios de delirio, confusión.
- Alcohol: Fiebre, eritema, vómito, taquicardia (efecto antabuse). Evitar la ingesta de bebidas alcohólicas y medicamentos que contengan alcohol.

Acta No. 23 de 2019 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(t) 2948700

www.invima.gov.co





Combinaciones Sujetas a Precaución:

- Anticoagulantes orales (descrito para Warfarina): Potenciación del efecto del anticoagulante oral e incremento del riesgo de hemorragia por disminución de su catabolismo hepático. Se debe determinar más frecuentemente el tiempo de protrombina y monitorear el INR. Ajustar la dosis de anticoagulante oral durante el tratamiento con Secnidazol y 8 días después de suspender el tratamiento

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 INSERTO SECNIDAL comprimidos 500 mg e inserto SECNIDAL comprimidos 500 mg

**Información para Prescribir Versión IP SECNIDAL comprimidos 500 mg –
Información para prescribir Actualización según CCDS v.1. LRC 27 de agosto de 2018**

Nueva dosificación

Posología y forma de administración

En niños con peso superior a 30 Kg administrar comprimidos a las dosis recomendadas.

En niños con un peso inferior a 30 kg se recomiendan otros productos adecuados para su posología, como la suspensión por 500 mg y 900 mg.

Comprimidos

Uretritis y Vaginitis causada por Trichomonas vaginalis:

Adultos: 2 g en dosis única, antes de las comidas. Se recomienda tratamiento simultáneo de la pareja sexual.

Vaginosis bacteriana:

Adultos: 2 g en dosis única. Se recomienda tratamiento simultáneo de la pareja sexual.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Amebiasis Intestinal Aguda (forma histolítica):

Adultos: 2 g en dosis única antes de las comidas.

Niños: 30 mg/Kg/día en dosis única en un solo día.

Asintomática (formas minuta y quística): Igual dosis diariamente por 3 días.

Amebiasis Hepática:

Adultos: 1.5 g por día en una o más dosis, antes de las comidas, por 5 días.

Niños: 30 mg/Kg/día en una o más dosis antes de las comidas, por 5 días.

Nota: En la fase supurativa de amebiasis hepática, combinar el tratamiento de Secnidazol con drenaje del absceso.

Giardiasis:

Adultos: 2 g en dosis única antes de las comidas.

Niños: 30 mg/Kg/día en dosis única en un solo día.

Vía de administración: Oral

Nuevas contraindicaciones

- **Hipersensibilidad a los derivados imidazólicos.**
- **Niños menores de 2 años.**
- **Embarazo y Lactancia**

Nuevas precauciones o advertencias

Enfermedades del Sistema Nervioso Central (S.N.C.)

Durante el tratamiento no deben ingerirse bebidas alcohólicas.

Antecedentes de discrasias Sanguíneas

Altas dosis de nitroimidazoles en humanos pueden producir efectos tóxicos sobre el sistema nervioso central.

Producto de uso delicado que solo debe ser administrado bajo vigilancia médica.

Manejo de vehículos y maquinaria pesada: Se han reportado casos raros de vértigo.

Embarazo:

No se han observado efectos teratogénicos durante la experimentación animal. Sin embargo, en vista de la ausencia de datos en humanos, el uso de Secnidazol durante el embarazo está contraindicado.

Lactancia:

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El Secnidazol es excretado en la leche materna. Suspender Lactancia durante el tratamiento.

Nuevas reacciones adversas

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: leucopenia moderada (reversible luego de la suspensión del tratamiento).

Trastornos del sistema inmune: reacciones de hipersensibilidad (fiebre, eritema, urticaria, angioedema, y reacción anafiláctica)

Trastornos del sistema nervioso: Vértigo, parestesia, coordinación anormal y ataxia, neuropatía sensitiva y motora periférica.

Trastornos gastrointestinales: Náusea, vómito, gastralgia, dolor abdominal superior (dolor epigástrico), alteración del gusto (metálico), glositis, estomatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Rash

Nuevas interacciones

Interacciones con otros medicamentos y con alimentos

Combinaciones Terapéuticas no aconsejadas:

- **Disulfiram: se han notificado casos de reacciones psicóticas en pacientes que emplean secnidazol y disulfiram de forma concomitante. Episodios de delirio, confusión.**
- **Alcohol: Fiebre, eritema, vómito, taquicardia (efecto antabuse). Evitar la ingesta de bebidas alcohólicas y medicamentos que contengan alcohol.**

Combinaciones Sujetas a Precaución:

- **Anticoagulantes orales (descrito para Warfarina): Potenciación del efecto del anticoagulante oral e incremento del riesgo de hemorragia por disminución de su catabolismo hepático. Se debe determinar más frecuentemente el tiempo de protrombina y monitorear el INR. Ajustar la dosis de anticoagulante oral durante el tratamiento con Secnidazol y 8 días después de suspender el tratamiento**

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

**3.1.9.11. DEXAMETASONA FOSFATO SOLUCIÓN INYECTABLE 4 MG/ML
DEXAMETASONA FOSFATO SOLUCIÓN INYECTABLE 8 MG/2ML**

Expediente : 19959764 / 20099302
Radicado : 20191099363 / 20191099370
Fecha : 27/05/2019
Interesado : Genfar S.A

Composición:

- Cada ampolla de 1 mL contiene 4,372 mg de Dexametasona Fosfato Sódico equivalentes a 4 mg de Dexametasona Fosfato
- Cada ampolla de 2 mL contiene 8,745 mg de Dexametasona Fosfato Sódico equivalente a 8 mg de Dexametasona Fosfato

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:
Terapia corticosteroide.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes. Úlcera péptica, infecciones micóticas sistémicas. Osteoporosis grave. Psicosis o antecedentes de la misma. Embarazo o lactancia. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave, diabetes mellitus, hipertensión arterial, tuberculosis activa a menos que se utilicen medicamentos quimioterapéuticos.

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

Modificación de dosificación	
Modificación de contraindicaciones	
Modificación de precauciones o advertencias	
Modificación de reacciones adversas	
Modificación de interacciones	
Inserto Versión INS_Dexametasona_Injsol_CCDS_v5_Rev.17Dic18_CO	
Información para prescribir	Versión
IP_Dexametasona_Injsol_CCDS_v5_Rev.17Dic18_CO	

Nueva dosificación

Posología y forma de administración

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dexametasona Fosfato solución inyectable contiene 4 mg y 8 mg de dexametasona Fosfato por ampolla de 1 mL y 2 mL respectivamente, para ser administrada por vía intravenosa, intramuscular, intraarticular, intralesional y para inyección en tejidos blandos.

Puede ser aplicado directamente o puede ser adicionado a solución de suero fisiológico o suero glucosado y administrado por goteo.

Los requerimientos de dosificación son variables y deben ser individualizados en base a la enfermedad y a la respuesta del paciente.

Vía intravenosa e intramuscular

Como con otros esteroides, siempre que la patología lo permita, la posología más adecuada de Dexametasona Fosfato solución inyectable es:

- a. Dosis única diaria (con ritmo diurno), ya que así se produce menor alteración del eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal (HHS).
- b. Dosis única a días alternos, que evita el Síndrome de Cushing iatrogénico y la supresión del eje HHS.

La dosis inicial de Dexametasona Fosfato solución inyectable varía entre 0,5 y 9 mg al día, dependiendo de la enfermedad que deba ser tratada. En los procesos menos severos, dosis más bajas de 0,5 mg pueden ser suficientes, mientras que en las enfermedades más severas pueden requerirse más de 9 mg.

La dosis inicial debe ser mantenida o ajustada hasta que la respuesta del paciente sea satisfactoria y si, después de un periodo de tiempo razonable, no se alcanza una respuesta clínica adecuada, debería suspenderse y cambiarse el tratamiento al paciente.

Después de obtener una respuesta inicial favorable, debe establecerse la dosis adecuada de mantenimiento; para ello debe disminuirse la dosis inicial en pequeñas cantidades hasta alcanzar la dosis más baja que logre mantener una respuesta clínica adecuada.

Los pacientes deben ser observados minuciosamente para detectar signos que puedan requerir ajuste de la dosificación, tales como cambios en el estado clínico resultantes de remisiones o exacerbaciones de la enfermedad, respuesta individual del fármaco y el efecto del estrés (por ejemplo cirugía, infección, traumatismos...). Durante los periodos de estrés puede ser necesario incrementar temporalmente la dosis.

Si después de varios días de tratamiento, la administración del fármaco tiene que ser suspendida, éste debe ser retirado gradualmente.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para el tratamiento del edema cerebral, dexametasona solución inyectable se administrará por vía intravenosa y en una sola vez, una dosis de una ampolla (8 mg/2 mL) y luego se continuará con una ampolla de 4 mg/1 mL cada 6 horas, por vía intramuscular, hasta que los síntomas del edema cerebral hayan remitido. La respuesta se logra normalmente a las 12-24 horas y la dosificación puede ser reducida después de dos a cuatro días y retirada gradualmente en un periodo de 5 a 7 días.

Para el tratamiento paliativo de pacientes con tumores cerebrales inoperables, el tratamiento de mantenimiento con 2 mg (0.5 mL de dexametasona 4mg/1mL solución inyectable) dos o tres veces al día puede ser efectivo.

En trastornos alérgicos agudos o en exacerbaciones de procesos alérgicos crónicos se puede utilizar una ampolla de Dexametasona Fosfato 4mg/mL o Dexametasona Fosfato 8mg/2mL solución inyectable por vía intramuscular, el primer día, y una ampolla de dexametasona Fosfato 4mg/1mL los días segundo al cuarto y 0.5 mL (2 mg) de la ampolla los días quinto al séptimo.

Población pediátrica

En niños, la dosis diaria recomendada es de 0,08-0,3 mg/kg o de 2,5-10 mg/m²

Forma de administración.

Vía intraarticular, intralesional e inyección en tejidos blandos

Esta forma de administración es utilizada cuando las articulaciones están limitadas a uno o dos lugares. La dosificación y la frecuencia de administración varían dependiendo del estado y del lugar de administración, siendo la dosis habitual de 0,2 a 6 mg y la frecuencia desde una vez cada 3-5 días hasta una vez cada 2-3 semanas. La administración repetida de inyecciones intraarticulares puede dar origen a la lesión de los tejidos articulares.

Algunas dosis recomendadas son las siguientes:

Lugar de la Inyección	Dosis
Articulaciones grandes (rodilla)	2 - 4 mg
Articulaciones pequeñas (falángicas, temporo-mandibular)	0,8 - 1 mg
Bursae	2 - 3 mg
Vainas tendinosas	0,4 - 1 mg
Infiltración de tejidos blandos	2 - 6mg
Ganglios	1 - 2mg

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dexametasona fosfato solución inyectable está particularmente recomendado para uso combinado con un corticoide menos soluble y de mayor duración de acción en las inyecciones intraarticulares.

La posología deberá ajustarse en pacientes con insuficiencia renal y hepática.

Nuevas contraindicaciones

El uso de Dexametasona solución inyectable está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a alguno de sus componentes. Se ha informado de la producción de reacciones anafilactoides y de hipersensibilidad tras la inyección de dexametasona. Estas reacciones, aunque se producen en raras ocasiones en pacientes con historia previa de alergia a algún fármaco, son más comunes.

Los corticoides pueden enmascarar algunos signos de infección o, incluso, pueden inducir la aparición de nuevas infecciones o agravar las ya existentes. Por tanto, el uso Dexametasona solución inyectable está contraindicado, a menos que el paciente reciba tratamiento quimioterápico adecuado y esté sometido a una estricta vigilancia médica, en infecciones fúngicas sistémicas, tuberculosis diseminadas, tuberculosis latentes o con reactividad tuberculínica, en pacientes con infestación o sospecha de infestación parasitaria digestiva, herpes, sarampión y varicela.

La administración de vacunas con virus vivos, incluyendo la viruela, está contraindicada en personas que están recibiendo dosis inmunosupresoras de corticoides. Si se trata de vacunas de bacterias o virus inactivados, los corticoides pueden evitar la respuesta inmunológica esperada de la vacunación (aumento de anticuerpos séricos). No obstante, pueden emprenderse procedimientos de inmunización en pacientes que están recibiendo corticoides como terapia del reemplazo, por ejemplo, en la enfermedad de Addison.

- Infecciones dentro o alrededor del área a ser tratada.
- Artritis bacteriana.
- Brote de psoriasis dentro del margen.
- Infecciones generales graves.
- Diátesis hemorrágica (espontánea o como resultado de anticoagulantes).
- Necrosis ósea no vascularizada.
- Inestabilidad de la articulación a ser tratada.
- Calcificación periarticular.
- Ruptura de tendón.
- Articulación de Charcot.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Así mismo, se desaconseja el tratamiento prolongado con dexametasona en la enfermedad cardíaca congestiva, miastenia grave, úlcera péptica o esofagitis, diabetes y herpes simple ocular.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Los corticoides deben ser utilizados con precaución y monitoreo adecuado en pacientes con: insuficiencia cardíaca congestiva grave, diabetes mellitus, hipertensión arterial y tuberculosis activa, a menos que se utilicen fármacos quimioterapéuticos, colitis ulcerosa inespecífica, con probabilidad de perforación inminente, absceso u otra infección piogénica, diverticulitis, anastomosis intestinales recientes, insuficiencia renal, retención hidrosalina, osteoporosis y miastenia gravis(concurrente pueden empeorar inicialmente durante el tratamiento con Dexametasona) , tromboembolismo, trastornos convulsivos.

En pacientes que están recibiendo dosis elevadas de corticoides, los signos de irritación peritoneal tras perforación gastrointestinal, pueden ser mínimos o no presentarse. El embolismo graso es una complicación que puede presentarse durante el hipercorticismo.

Se ha reportado cardiomiopatía hipertrófica tras la administración sistémica de glucocorticosteroides en neonatos prematuros. En lactantes que reciben glucocorticoesteroides sistémicos, se deben realizar ecocardiogramas para monitorizar la estructura y función del miocardio.

En el tratamiento con corticoides debe emplearse siempre la dosis más baja posible hasta controlar la situación patológica; la posterior reducción de la dosis debe hacerse de forma gradual, puesto que la retirada de los mismos puede dar lugar a la aparición de síntomas como fiebre, mialgia, artralgia, malestar, etc., típicos de la insuficiencia adrenocortical aguda del síndrome de retirada. Esto puede ocurrir incluso en pacientes sin evidencia de insuficiencia suprarrenal.

La insuficiencia adrenocortical crónica, que está causada por un tratamiento con glucocorticoides, puede continuar durante varios meses y, en casos aislados, más de un año después de la interrupción de la terapia, dependiendo de la dosis y de la duración de la terapia. Si ocurren situaciones especiales de estrés físico (accidentes, cirugía, parto, etc.) durante el tratamiento con Dexametasona, puede ser necesario un aumento temporal de la dosis. Debido al potencial riesgo en situaciones de estrés, el paciente debe recibir una tarjeta de identificación de corticosteroides durante la terapia prolongada.

En casos individuales, se observaron reacciones anafilácticas graves con colapso circulatorio, paro cardíaco, arritmia, broncoespasmo y/o disminución de la presión arterial o aumento durante la administración de Dexametasona.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debido a la inmunosupresión, el tratamiento con Dexametasona puede causar un mayor riesgo de infecciones bacterianas, virales, parasitarias, oportunistas y fúngicas. Los síntomas de una infección existente o en desarrollo pueden enmascarse y, por lo tanto, pueden complicar el diagnóstico. Las infecciones latentes, como tuberculosis o hepatitis B, pueden ser reactivadas. Si, durante el tratamiento con Dexametasona, tales personas entran en contacto con personas que sufren de sarampión o varicela, debe brindarse el tratamiento preventivo, según corresponda.

En las siguientes enfermedades, la terapia con Dexametasona solo debe realizarse cuando esté estrictamente indicada, y, cuando corresponda, con tratamiento con agentes antiinfecciosos específicos concomitantes:

- Infecciones virales agudas (hepatitis B, herpes zóster, herpes simple, varicela, keratitis herpética).
- Hepatitis activa crónica con HBsAg.
- Aproximadamente 8 semanas antes y hasta 2 semanas después de la vacunación con vacunas de virus vivos.
- Micosis sistémica y parasitosis (p. ej. nematodiasis).
- En los pacientes con sospecha o confirmación de estrongiloidiasis (infección con oxiuros), los glucocorticoides pueden provocar la activación y la proliferación del parásito.
- Poliomiелitis.
- Linfadenitis después de la vacunación con BCG.
- Infecciones bacterianas agudas y crónicas.
- En pacientes con antecedentes de tuberculosis, solo puede ser utilizado bajo protección con agentes tuberculostáticos.

La terapia con Dexametasona se debe realizar cuando está claramente indicada y, si fuera necesario, con una terapia específica adicional en los siguientes casos:

- Úlceras gastrointestinales.
- Osteoporosis.
- Insuficiencia cardíaca grave.
- Hipertensión mal controlada.
- Diabetes mellitus mal controlada.
- Trastornos psiquiátricos (también anamnésticos), incluidas tendencias suicidas; se recomiendan controles neurológicos o psiquiátricos.
- Glaucoma de ángulo estrecho y abierto; se recomienda monitorización oftalmológica y terapia concomitante.
- Úlceras de la córnea y lesiones de la córnea; se recomienda monitorización oftalmológica y terapia concomitante.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Puede producirse bradicardia en dosis altas de Dexametasona.

En altas dosis, debe asegurarse la ingesta adecuada de sodio y potasio y deben controlarse los niveles de potasio sérico.

En pacientes con hipotiroidismo o en pacientes con cirrosis, los corticosteroides presentan un efecto farmacológico aumentado. Su uso en situaciones estresantes (infecciones, traumatismos, cirugía, etc.) puede requerir un aumento de la dosis.

La vacunación con vacunas inactivadas es generalmente posible. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la respuesta inmunitaria y, por lo tanto, el éxito de la vacunación puede verse deteriorada con dosis altas de glucocorticoides.

Pacientes susceptibles de infectarse con varicela o sarampión y que estén siendo tratados con dosis inmunosupresoras de corticoides deben de ser cuidadosamente advertidos para que eviten la exposición a estos gérmenes.

Debe controlarse la administración conjunta de antibióticos y corticoides puesto que puede diseminar la infección si el germen causante de la misma no es sensible al antibiótico empleado.

Cuando se dan dosis elevadas, la administración de antiácidos entre comidas puede ayudar a prevenir la úlcera péptica.

Debido a sus múltiples interacciones es recomendable consultar fuentes especializadas antes de asociar este producto con cualquier otro fármaco.

La vía intraarticular de un corticoide administrado por inyección puede producir efectos sistémicos y locales.

Cada punción puede tener como consecuencia lesiones en los vasos sanguíneos, los nervios y las estructuras periarticulares.

La aplicación infiltrativa/intraarticular de glucocorticoides aumenta el riesgo de infección en el área del tejido o la articulación tratada relacionado con la sustancia.

Las inyecciones repetidas en las articulaciones afectadas por la artrosis pueden acelerar la destrucción de las articulaciones. Deben evitarse las inyecciones directas intratendinosas de glucocorticoides, ya que pueden, posteriormente, producir una ruptura de tendón.

La presencia de derrame articular, durante el tratamiento con corticoides, requiere de su examen para excluir un proceso séptico. Un aumento marcado del dolor acompañado por hinchazón local, restricción extensa de movilidad articular, fiebre y malestar es sugestivo de artritis séptica. Si ocurre esta complicación y se confirma el diagnóstico de infección articular, debe instaurarse la terapia antimicrobiana apropiada.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debe evitarse la inyección de un corticoide en un lugar infectado. Tampoco deben inyectarse en articulaciones inestables. La inyección intraarticular frecuente puede ocasionar lesión de tejidos articulares.

Debe tenerse en cuenta que la administración intramuscular presenta un nivel de absorción más lento.

Se han notificado casos de síndrome de lisis tumoral (SLT) en pacientes con proceso hematológico maligno tras el uso de dexametasona sola o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. Los pacientes con alto riesgo de SLT, como pacientes con alta tasa de proliferación, alta carga tumoral y alta sensibilidad a los agentes citotóxicos, se deben controlar estrechamente y tomar las precauciones apropiadas.

Los corticosteroides orales o inyectables pueden promover la aparición de tendinopatía o, incluso, ruptura de tendones (en raras ocasiones). Este riesgo es mayor cuando se recetan junto con fluoroquinolonas y en pacientes en diálisis con hiperparatiroidismo secundario o que se han sometido a un trasplante de riñón.

Pueden presentarse alteraciones visuales con el uso de corticosteroides administrados por vía sistémica y tópica. Si un paciente manifiesta síntomas como visión borrosa o alguna otra alteración visual, se debe considerar su remisión al oftalmólogo para la evaluación de posibles causas. Estas pueden incluir cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CSCR). Estas alteraciones se han reportado tras el uso de corticosteroides administrados por vía sistémica y tópica.

El tratamiento con glucocorticoides sistémicos puede causar coriorretinopatía (ver sección 4.8) que puede conducir a trastornos visuales, incluyendo la pérdida de la visión. El uso prolongado de tratamiento con glucocorticoides sistémicos, incluso a bajas dosis, puede causar coriorretinopatía.

Se han reportado crisis de feocromocitoma, las cuales pueden ser fatales, tras la administración de corticosteroides. Los corticosteroides únicamente deben administrarse a pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de feocromocitoma después de una evaluación apropiada del balance riesgo-beneficio.

En mujeres postmenopáusicas dexametasona solución inyectable puede reducir la absorción intestinal de calcio y la actividad de las células formadoras de hueso, lo que podría empeorar una osteoporosis existente. Debe evitarse la administración de dexametasona 4mg/mL y 8mg/mL por vías no recomendadas como la epidural ya que se han reportado graves sucesos neurológicos adversos con inyecciones epidurales de corticosteroides, entre ellos: infarto de la médula espinal, paraplejía, tetraplejía, ceguera cortical, derrame cerebral y muerte. No se ha establecido ni eficacia ni seguridad para esta vía.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes diabéticos, durante el tratamiento con Dexametasona se debe considerar un posible aumento en la necesidad de insulina o medicamentos antidiabéticos.

La administración de altas dosis de Dexametasona en pacientes hipertensos con deficiente control, se requiere monitorización regular de la presión arterial.

Los pacientes con hipertensión severa y/o insuficiencia cardíaca deben ser estrechamente controlados debido al riesgo de deterioro del paciente.

En función de la dosis y la duración del tratamiento, se recomienda la profilaxis de la osteoporosis debido a la probabilidad de un efecto negativo sobre el metabolismo del calcio. Esto se aplica en especial si existen factores de riesgo concomitantes, como disposición familiar, edad avanzada, estado posmenopáusico, ingesta insuficiente de proteínas y calcio, tabaquismo crónico, consumo excesivo de alcohol y falta de ejercicio físico. La prevención consta de una ingesta adecuada de calcio y vitamina D, así como ejercicio físico. Si la osteoporosis ya está presente, debe considerarse el tratamiento medicinal.

Las inyecciones intravenosas deben administrarse lentamente (2-3 minutos) demasiado rápido, ya que, particularmente tras la administración rápida, pueden ocurrir efectos secundarios de corto plazo (duración de hasta 3 minutos) e inofensivos en sí mismos en cuanto a hormigueo desagradable o parestesia.

Niños y ancianos

El uso crónico de dexametasona conlleva el riesgo de supresión adrenal y retraso del crecimiento por lo que, durante su empleo en niños debe evaluarse cuidadosamente tanto el crecimiento corporal como su desarrollo.

Después de la administración sistémica de glucocorticosteroides en infantes pretermino ha sido reportada miocardiopatía hipertrófica, por lo que se deben realizar ecocardiogramas para monitorizar la función y estructura miocárdica, en infantes con administración sistémica de glucocorticosteroides.

Los datos disponibles sugieren efectos adversos a largo plazo en el desarrollo neurológico después del tratamiento temprano (< 96 horas) de bebés prematuros con displasia broncopulmonar a dosis iniciales de 0,25 mg/kg dos veces al día.

En los ancianos debe considerarse que los corticoides pueden inhibir la absorción digestiva del calcio y la actividad osteoblástica, que podrían exacerbar una osteoporosis incipiente o declarada. También pueden incrementar la retención hidrosalina y la tensión arterial. Debe realizarse una evaluación concreta sobre los beneficios y los riesgos debido al aumento del riesgo de osteoporosis.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Deportistas

Se informa a los deportistas, que este medicamento puede establecer un resultado analítico de control de dopaje como positivo.

Advertencia sobre excipientes

Puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) y, excepcionalmente, broncoespasmo porque contiene metilparabeno y propilparabeno.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por cada 1 mL, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Nuevas reacciones adversas

En la mayor parte de los casos, las reacciones adversas son una prolongación de la acción farmacológica y son más frecuentes con dosis altas, y en tratamientos prolongados.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los intervalos de frecuencia utilizados son: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	No conocida	infecciones enmascaradas, manifestación, exacerbación o reactivación de infecciones virales, infecciones micóticas, bacterianas, parasitarias y oportunistas, activación de estrongiloidiasis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuente	Linfopenia, eosinopenia, policitemia, leucocitosis moderada
	No conocida	síndrome de lisis tumoral en asociación con dexametasona cuando se usa en pacientes con neoplasias malignas hematológicas
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	disminución de la resistencia a las infecciones, candidiasis orofaríngea
	Poco frecuentes	reacción alérgica generalizada,
	No conocida	Reacciones anafilácticas graves con arritmia, broncoespasmo, hipo o hipertensión, colapso circulatorio, paro cardíaco, estado de inmunosupresión.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos endocrinos	Frecuentes	Hiperglucemia, insuficiencia adrenocortical. Con dosis altas: signos de hiperactividad adrenal (síndrome de Cushing) con erupciones acneiformes.
	Poco frecuentes	Amenorrea
	No conocida	Crisis de feocromocitoma, retraso del crecimiento en niños
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Polifagia
	Poco frecuentes	Hipopotasemia, pancreatitis aguda.
	No conocida	Diabetes mellitus, reducción de la tolerancia a la glucosa, retención de sodio y agua, hipocalcemia, alcalosis metabólica. aumento del apetito, aumento de peso, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia
<u>Trastornos psiquiátricos</u>	No conocida	convulsiones, depresión cuando se interrumpe el tratamiento, euforia, nerviosismo, episodios de manía, insomnio, tendencias suicidas, psicosis, alucinaciones, ansiedad, delirio o confusión.
Trastornos del sistema nervioso	No conocida	pseudotumor cerebri (especialmente en niños), epilepsia latente con aumento del riesgo de crisis con epilepsia patente y lipomatosis epidural.
	Poco frecuentes	Hipertensión intracraneal, alteraciones neurológicas, estados psicóticos.
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Insuficiencia cardíaca
	No conocida	Cardiomiopatía en recién nacidos prematuros.
Trastornos oculares	Frecuentes	Cataratas
	No conocida	Coriorretinopatía, visión borrosa, glaucoma, deterioro de los síntomas en úlceras corneales, aumento de la susceptibilidad a inflamaciones virales, bacterianas y fúngicas en el ojo, empeoramiento de inflamaciones bacterianas de la córnea, ptosis, midriasis, quemosis, perforación de la esclerótica iatrogénica, exoftalmos
Trastornos vasculares	Frecuentes	Con dosis altas, sofocos
	No conocida	Aumento del riesgo de arteriosclerosis, vasculitis, aumento de la fragilidad capilar.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
	Poco frecuentes	Tromboembolismo, edema, hipertensión.
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Con dosis altas: úlcera gástrica
	No conocida	úlceras pépticas, úlceras en el intestino delgado, hemorragias gastrointestinales y perforaciones, molestias gastrointestinales leves tales como náuseas y vómitos, pancreatitis.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Retraso en la cicatrización de heridas, reacción alérgica local. Con dosis altas: hirsutismo, hiperpigmentación cutánea, esclerodermia.
	Poco frecuentes	Sudoración
	No conocida	hipertrichosis, acné, atrofia de la piel, equimosis, estrías rubrae, telangiectasia, petequias,
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Osteoporosis, fragilidad ósea. Con tratamientos prolongados: atrofia muscular.
	Poco frecuentes	Miastenia
	No conocida	miopatía, debilidad, trastornos en los tendones, tendinitis, ruptura de tendones, osteonecrosis aséptico.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes	Con la administración intravenosa rápida de dosis elevadas: reacciones alérgicas e infección en el lugar de inyección local, anafilaxia generalizada, enrojecimiento de la cara o mejillas, latidos cardíacos irregulares o palpitaciones, crisis convulsivas.
	No conocida	Retraso en la cicatrización de la herida, se informó predominantemente presión en el lugar de la inyección durante o inmediatamente después de la inyección. La administración por parte de los padres de los productos medicinales, incluido Dexametasona, puede provocar complicaciones, por ejemplo, abscesos intramusculares causados por la jeringa, que pueden quedar ocultas por los efectos antiinflamatorios de los glucocorticoides.
<u>Aplicación infiltrativa y terapia intraarticular de las articulaciones</u>	No conocida	Pueden producirse irritaciones locales y síntomas de intolerancia sistémica (sensación de calor, dolor que persiste). contaminación cruzada

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
<u>pequeñas</u>		(infección) como así también lesiones en los vasos sanguíneos o los nervios asociadas con la técnica de aplicación.
Trastornos generales	Desconocida	Hipo.
En caso de observarse la aparición de reacciones adversas, debe suspenderse el tratamiento y notificarlo a los sistemas de farmacovigilancia.		
El tratamiento debe ser suspendido inmediatamente en el caso de que el paciente experimente algún episodio de hiperactividad adrenal, por ejemplo: acné, hirsutismo, hiperpigmentación cutánea, sofocos y esclerodermia.		

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La fenitoína, fenobarbital, adrenalina y rifampicina pueden aumentar el aclaramiento metabólico de los corticoides, originando un descenso de sus niveles sanguíneos y una disminución de su actividad farmacológica; requiriéndose un ajuste de la dosis del corticoide. Estas interacciones pueden interferir con el test de supresión de la dexametasona, por lo que los resultados obtenidos en estas situaciones deben ser interpretados con cuidado durante la administración de estos fármacos.

La dexametasona puede disminuir los niveles plasmáticos de albendazol con posible inhibición de su efecto, por inducción de su metabolismo hepático. La efedrina puede disminuir los niveles plasmáticos de dexametasona con posible pérdida del control antiasmático.

Se ha informado de la producción de falsos negativos en el test de supresión de dexametasona en pacientes que estaban tratados con indometacina; estos resultados deben ser interpretados con precaución.

El ácido acetilsalicílico, por su actividad hipoprotrombinémica, debe ser utilizado con precaución mientras se está tratando con corticoides.

Fármacos antirreumáticos/antiinflamatorios no esteroideos (AINE), salicilatos e indometacina: el riesgo de úlceras gastrointestinales y hemorragias es mayor.

El tiempo de protrombina debe ser chequeado frecuentemente en pacientes que reciban anticoagulantes cumarínicos o derivados de la indandiona junto con corticoides, puesto que el efecto anticoagulante puede verse atenuado o aumentado. El ajuste de la dosis del

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



anticoagulante puede ser necesario cuando se administra de manera concomitante. Diferentes estudios han demostrado que, normalmente, inhiben la respuesta a las cumarinas, aunque hay algunos estudios en los que se produce potenciación.

Cuando los corticoides se administran concomitantemente con diuréticos depleccionadores de potasio, los pacientes deben ser examinados frecuentemente para evitar el desarrollo de hipokalemia.

Los glucocorticoides pueden aumentar la concentración de glucosa en sangre; puede ser necesario ajustar la dosificación de los hipoglucemiantes orales o de la insulina o del glucocorticoide cuando se administre conjuntamente con alguno de esos medicamentos. La dexametasona reduce los efectos de los antidiabéticos y potencia la hipocalemia de diferentes diuréticos y glucósidos cardiotónicos.

La semivida de los glucocorticoides puede extenderse, la acción del corticoide aumenta si se combina con estrógenos y disminuye si se usa con aminoglútetimida, barbitúricos, carbamacepina, primidona, fenitoína o rifampicina (Medicamentos que inducen CYP3A4). Con indometacina hay una potenciación mutua de la toxicidad y con isoniácida una reducción de los niveles plasmáticos de esta última.

Se espera que el tratamiento concomitante con inhibidores de CYP3A, incluyendo medicamentos que contienen cobicistat, aumente el riesgo de reacciones adversas sistémicas. Se debe evitar esa combinación, a menos que el beneficio supere al riesgo aumentado de reacciones adversas sistémicas relacionadas con los corticosteroides, en cuyo caso los pacientes han de estar sometidos a seguimiento para comprobar las reacciones sistémicas de los corticosteroides.

Fluoroquinolonas

Posible aumento del riesgo de tendinopatía, incluso ruptura de tendones (poco frecuente), particularmente en pacientes que reciben corticoterapia prolongada.

Antiácidos: la administración concomitante de aluminio o hidróxido de magnesio puede provocar una reducción en la biodisponibilidad de la dexametasona en pacientes con hepatopatía crónica.

Medicamentos que inhiben CYP3A4, p. ej., ketoconazol e itraconazol: los efectos de los glucocorticoides pueden verse reforzados.

Efedrina: el metabolismo de los glucocorticoides puede acelerarse y, por lo tanto, la eficacia puede reducirse.

Inhibidores de la ECA: aumento del riesgo para el desarrollo de los cambios en el recuento sanguíneo.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Glucósidos cardíacos: el efecto del glucósido puede verse reforzado por déficit de potasio.

Laxantes: la excreción de potasio puede verse aumentada.

Productos medicinales que causan hipocalcemia: la hipocalcemia es un factor que favorece la aparición de alteraciones del ritmo cardíaco (en particular, torsades de pointes) y aumenta la toxicidad de algunos productos medicinales, por ejemplo, la digoxina. Por lo tanto, los productos medicinales que pueden causar hipocalcemia están involucrados en un gran número de interacciones. Esto incluye diuréticos que provocan hipocalcemia, administrados solos o combinados, laxantes estimulantes, glucocorticoides, tetracosactida y anfotericina B (administración IV). Monitoreo de potasio en suero con corrección, de ser necesario.

Relajantes musculares no despolarizantes: la relajación muscular puede verse prolongada.

Atropina, otros anticolinérgicos: es posible ver aumentos adicionales de la presión intraocular tras el uso concomitante de Dexametasona.

Praziquantel: disminución de las concentraciones plasmáticas de praziquantel, con riesgo de fracaso del tratamiento, debido a un aumento en el metabolismo hepático de praziquantel por Dexametasona.

Postergar la administración de los dos productos medicinales durante, al menos, una semana.

Cloroquina, hidroxicloroquina, mefloquina: existe un mayor riesgo de sufrir miopatías y cardiomiopatías.

Somatropina: la acción de la somatropina puede reducirse.

Protirelina: el aumento en los niveles de TSH puede reducirse tras la administración de protirelina.

Inmunosupresores: aumento de la susceptibilidad a la infección y posible empeoramiento o manifestación de infecciones latentes. Además, para la ciclosporina: los niveles en sangre de ciclosporina aumentan. Existe un mayor riesgo de convulsiones cerebrales.

Efecto en los métodos de prueba: las reacciones cutáneas a las pruebas de alergia pueden ser suprimidas.

Este medicamento puede alterar los valores en:

- Sangre: aumento de colesterol y glucosa y disminución de calcio, potasio y hormonas tiroideas.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Orina: aumento de la glucosa.

Pruebas cutáneas: tuberculina y pruebas con parche para alergia

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
Modificación de contraindicaciones
Modificación de precauciones o advertencias
Modificación de reacciones adversas
Modificación de interacciones

Nueva dosificación

Posología y forma de administración

Dexametasona Fosfato solución inyectable contiene 4 mg y 8 mg de dexametasona Fosfato por ampolla de 1 mL y 2 mL respectivamente, para ser administrada por vía intravenosa, intramuscular, intraarticular, intralesional y para inyección en tejidos blandos.

Puede ser aplicado directamente o puede ser adicionado a solución de suero fisiológico o suero glucosado y administrado por goteo.

Los requerimientos de dosificación son variables y deben ser individualizados en base a la enfermedad y a la respuesta del paciente.

Vía intravenosa e intramuscular

Como con otros esteroides, siempre que la patología lo permita, la posología más adecuada de Dexametasona Fosfato solución inyectable es:

- c. Dosis única diaria (con ritmo diurno), ya que así se produce menor alteración del eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal (HHS).**
- d. Dosis única a días alternos, que evita el Síndrome de Cushing iatrogénico y la supresión del eje HHS.**

La dosis inicial de Dexametasona Fosfato solución inyectable varía entre 0,5 y 9 mg al día, dependiendo de la enfermedad que deba ser tratada. En los procesos menos severos, dosis más bajas de 0,5 mg pueden ser suficientes, mientras que en las enfermedades más severas pueden requerirse más de 9 mg.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis inicial debe ser mantenida o ajustada hasta que la respuesta del paciente sea satisfactoria y si, después de un periodo de tiempo razonable, no se alcanza una respuesta clínica adecuada, debería suspenderse y cambiarse el tratamiento al paciente.

Después de obtener una respuesta inicial favorable, debe establecerse la dosis adecuada de mantenimiento; para ello debe disminuirse la dosis inicial en pequeñas cantidades hasta alcanzar la dosis más baja que logre mantener una respuesta clínica adecuada.

Los pacientes deben ser observados minuciosamente para detectar signos que puedan requerir ajuste de la dosificación, tales como cambios en el estado clínico resultantes de remisiones o exacerbaciones de la enfermedad, respuesta individual del fármaco y el efecto del estrés (por ejemplo cirugía, infección, traumatismos...). Durante los periodos de estrés puede ser necesario incrementar temporalmente la dosis.

Si después de varios días de tratamiento, la administración del fármaco tiene que ser suspendida, éste debe ser retirado gradualmente.

Para el tratamiento del edema cerebral, dexametasona solución inyectable se administrará por vía intravenosa y en una sola vez, una dosis de una ampolla (8 mg/2 mL) y luego se continuará con una ampolla de 4 mg/1 mL cada 6 horas, por vía intramuscular, hasta que los síntomas del edema cerebral hayan remitido. La respuesta se logra normalmente a las 12-24 horas y la dosificación puede ser reducida después de dos a cuatro días y retirada gradualmente en un periodo de 5 a 7 días.

Para el tratamiento paliativo de pacientes con tumores cerebrales inoperables, el tratamiento de mantenimiento con 2 mg (0.5 mL de dexametasona 4mg/1mL solución inyectable) dos o tres veces al día puede ser efectivo.

En trastornos alérgicos agudos o en exacerbaciones de procesos alérgicos crónicos se puede utilizar una ampolla de Dexametasona Fosfato 4mg/mL o Dexametasona Fosfato 8mg/2mL solución inyectable por vía intramuscular, el primer día, y una ampolla de dexametasona Fosfato 4mg/1mL los días segundo al cuarto y 0.5 mL (2 mg) de la ampolla los días quinto al séptimo.

Población pediátrica

En niños, la dosis diaria recomendada es de 0,08-0,3 mg/kg o de 2,5-10 mg/m²

Forma de administración.

Vía intraarticular, intralesional e inyección en tejidos blandos

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Esta forma de administración es utilizada cuando las articulaciones están limitadas a uno o dos lugares. La dosificación y la frecuencia de administración varían dependiendo del estado y del lugar de administración, siendo la dosis habitual de 0,2 a 6 mg y la frecuencia desde una vez cada 3-5 días hasta una vez cada 2-3 semanas. La administración repetida de inyecciones intraarticulares puede dar origen a la lesión de los tejidos articulares.

Algunas dosis recomendadas son las siguientes:

Lugar de la Inyección	Dosis
Articulaciones grandes (rodilla)	2 - 4 mg
Articulaciones pequeñas (falángicas, temporo-mandibular)	0,8 - 1 mg
Bursae	2 - 3 mg
Vainas tendinosas	0,4 - 1 mg
Infiltración de tejidos blandos	2 - 6mg
Ganglios	1 - 2mg

Dexametasona fosfato solución inyectable está particularmente recomendado para uso combinado con un corticoide menos soluble y de mayor duración de acción en las inyecciones intraarticulares.

La posología deberá ajustarse en pacientes con insuficiencia renal y hepática.

Nuevas contraindicaciones

El uso de Dexametasona solución inyectable está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a alguno de sus componentes. Se ha informado de la producción de reacciones anafilactoides y de hipersensibilidad tras la inyección de dexametasona. Estas reacciones, aunque se producen en raras ocasiones en pacientes con historia previa de alergia a algún fármaco, son más comunes.

Los corticoides pueden enmascarar algunos signos de infección o, incluso, pueden inducir la aparición de nuevas infecciones o agravar las ya existentes. Por tanto, el uso Dexametasona solución inyectable está contraindicado, a menos que el paciente reciba tratamiento quimioterápico adecuado y esté sometido a una estricta vigilancia médica, en infecciones fúngicas sistémicas, tuberculosis diseminadas, tuberculosis latentes o con reactividad tuberculínica, en pacientes con infestación o sospecha de infestación parasitaria digestiva, herpes, sarampión y varicela.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración de vacunas con virus vivos, incluyendo la viruela, está contraindicada en personas que están recibiendo dosis inmunosupresoras de corticoides. Si se trata de vacunas de bacterias o virus inactivados, los corticoides pueden evitar la respuesta inmunológica esperada de la vacunación (aumento de anticuerpos séricos). No obstante, pueden emprenderse procedimientos de inmunización en pacientes que están recibiendo corticoides como terapia del reemplazo, por ejemplo, en la enfermedad de Addison.

- Infecciones dentro o alrededor del área a ser tratada.
- Artritis bacteriana.
- Brote de psoriasis dentro del margen.
- Infecciones generales graves.
- Diátesis hemorrágica (espontánea o como resultado de anticoagulantes).
- Necrosis ósea no vascularizada.
- Inestabilidad de la articulación a ser tratada.
- Calcificación periarticular.
- Ruptura de tendón.
- Articulación de Charcot.

Así mismo, se desaconseja el tratamiento prolongado con dexametasona en la enfermedad cardíaca congestiva, miastenia grave, úlcera péptica o esofagitis, diabetes y herpes simple ocular.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Los corticoides deben ser utilizados con precaución y monitoreo adecuado en pacientes con: insuficiencia cardíaca congestiva grave, diabetes mellitus, hipertensión arterial y tuberculosis activa, a menos que se utilicen fármacos quimioterapéuticos, colitis ulcerosa inespecífica, con probabilidad de perforación inminente, absceso u otra infección piogénica, diverticulitis, anastomosis intestinales recientes, insuficiencia renal, retención hidrosalina, osteoporosis y miastenia gravis(concurrente pueden empeorar inicialmente durante el tratamiento con Dexametasona) , tromboembolismo, trastornos convulsivos.

En pacientes que están recibiendo dosis elevadas de corticoides, los signos de irritación peritoneal tras perforación gastrointestinal, pueden ser mínimos o no presentarse. El embolismo graso es una complicación que puede presentarse durante el hipercorticismismo.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha reportado cardiomiopatía hipertrófica tras la administración sistémica de glucocorticosteroides en neonatos prematuros. En lactantes que reciben glucocorticosteroides sistémicos, se deben realizar ecocardiogramas para monitorizar la estructura y función del miocardio.

En el tratamiento con corticoides debe emplearse siempre la dosis más baja posible hasta controlar la situación patológica; la posterior reducción de la dosis debe hacerse de forma gradual, puesto que la retirada de los mismos puede dar lugar a la aparición de síntomas como fiebre, mialgia, artralgia, malestar, etc., típicos de la insuficiencia adrenocortical aguda del síndrome de retirada. Esto puede ocurrir incluso en pacientes sin evidencia de insuficiencia suprarrenal.

La insuficiencia adrenocortical crónica, que está causada por un tratamiento con glucocorticoides, puede continuar durante varios meses y, en casos aislados, más de un año después de la interrupción de la terapia, dependiendo de la dosis y de la duración de la terapia. Si ocurren situaciones especiales de estrés físico (accidentes, cirugía, parto, etc.) durante el tratamiento con Dexametasona, puede ser necesario un aumento temporal de la dosis. Debido al potencial riesgo en situaciones de estrés, el paciente debe recibir una tarjeta de identificación de corticosteroides durante la terapia prolongada.

En casos individuales, se observaron reacciones anafilácticas graves con colapso circulatorio, paro cardíaco, arritmia, broncoespasmo y/o disminución de la presión arterial o aumento durante la administración de Dexametasona.

Debido a la inmunosupresión, el tratamiento con Dexametasona puede causar un mayor riesgo de infecciones bacterianas, virales, parasitarias, oportunistas y fúngicas. Los síntomas de una infección existente o en desarrollo pueden enmascarse y, por lo tanto, pueden complicar el diagnóstico. Las infecciones latentes, como tuberculosis o hepatitis B, pueden ser reactivadas. Si, durante el tratamiento con Dexametasona, tales personas entran en contacto con personas que sufren de sarampión o varicela, debe brindarse el tratamiento preventivo, según corresponda.

En las siguientes enfermedades, la terapia con Dexametasona solo debe realizarse cuando esté estrictamente indicada, y, cuando corresponda, con tratamiento con agentes antiinfecciosos específicos concomitantes:

- Infecciones virales agudas (hepatitis B, herpes zóster, herpes simple, varicela, keratitis herpética).
- Hepatitis activa crónica con HBsAg.
- Aproximadamente 8 semanas antes y hasta 2 semanas después de la vacunación con vacunas de virus vivos.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Micosis sistémica y parasitosis (p. ej. nematodiasis).
- En los pacientes con sospecha o confirmación de estrongiloidiasis, los glucocorticoides pueden provocar la activación y la proliferación del parásito.
- Poliomielitis.
- Linfadenitis después de la vacunación con BCG.
- Infecciones bacterianas agudas y crónicas.
- En pacientes con antecedentes de tuberculosis, solo puede ser utilizado bajo protección con agentes tuberculostáticos.

La terapia con Dexametasona se debe realizar cuando está claramente indicada y, si fuera necesario, con una terapia específica adicional en los siguientes casos:

- Úlceras gastrointestinales.
- Osteoporosis.
- Insuficiencia cardíaca grave.
- Hipertensión mal controlada.
- Diabetes mellitus mal controlada.
- Trastornos psiquiátricos (también anamnésicos), incluidas tendencias suicidas; se recomiendan controles neurológicos o psiquiátricos.
- Glaucoma de ángulo estrecho y abierto; se recomienda monitorización oftalmológica y terapia concomitante.
- Úlceras de la córnea y lesiones de la córnea; se recomienda monitorización oftalmológica y terapia concomitante.

Puede producirse bradicardia en dosis altas de Dexametasona.

En altas dosis, debe asegurarse la ingesta adecuada de sodio y potasio y deben controlarse los niveles de potasio sérico.

En pacientes con hipotiroidismo o en pacientes con cirrosis, los corticosteroides presentan un efecto farmacológico aumentado. Su uso en situaciones estresantes (infecciones, traumatismos, cirugía, etc.) puede requerir un aumento de la dosis.

La vacunación con vacunas inactivadas es generalmente posible. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la respuesta inmunitaria y, por lo tanto, el éxito de la vacunación puede verse deteriorada con dosis altas de glucocorticoides.

Pacientes susceptibles de infectarse con varicela o sarampión y que estén siendo tratados con dosis inmunosupresoras de corticoides deben de ser cuidadosamente advertidos para que eviten la exposición a estos gérmenes.



Debe controlarse la administración conjunta de antibióticos y corticoides puesto que puede diseminar la infección si el germen causante de la misma no es sensible al antibiótico empleado.

Cuando se dan dosis elevadas, la administración de antiácidos entre comidas puede ayudar a prevenir la úlcera péptica.

Debido a sus múltiples interacciones es recomendable consultar fuentes especializadas antes de asociar este producto con cualquier otro fármaco.

La vía intraarticular de un corticoide administrado por inyección puede producir efectos sistémicos y locales.

Cada punción puede tener como consecuencia lesiones en los vasos sanguíneos, los nervios y las estructuras periarticulares.

La aplicación infiltrativa/intraarticular de glucocorticoides aumenta el riesgo de infección en el área del tejido o la articulación tratada relacionado con la sustancia. Las inyecciones repetidas en las articulaciones afectadas por la artrosis pueden acelerar la destrucción de las articulaciones. Deben evitarse las inyecciones directas intratendinosas de glucocorticoides, ya que pueden, posteriormente, producir una ruptura de tendón.

La presencia de derrame articular, durante el tratamiento con corticoides, requiere de su examen para excluir un proceso séptico. Un aumento marcado del dolor acompañado por hinchazón local, restricción extensa de movilidad articular, fiebre y malestar es sugestivo de artritis séptica. Si ocurre esta complicación y se confirma el diagnóstico de infección articular, debe instaurarse la terapia antimicrobiana apropiada.

Debe evitarse la inyección de un corticoide en un lugar infectado. Tampoco deben inyectarse en articulaciones inestables. La inyección intraarticular frecuente puede ocasionar lesión de tejidos articulares.

Debe tenerse en cuenta que la administración intramuscular presenta un nivel de absorción más lento.

Se han notificado casos de síndrome de lisis tumoral (SLT) en pacientes con proceso hematológico maligno tras el uso de dexametasona sola o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. Los pacientes con alto riesgo de SLT, como pacientes con alta tasa de proliferación, alta carga tumoral y alta sensibilidad a los agentes citotóxicos, se deben controlar estrechamente y tomar las precauciones apropiadas.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los corticosteroides orales o inyectables pueden promover la aparición de tendinopatía o, incluso, ruptura de tendones (en raras ocasiones). Este riesgo es mayor cuando se recetan junto con fluoroquinolonas y en pacientes en diálisis con hiperparatiroidismo secundario o que se han sometido a un trasplante de riñón.

Pueden presentarse alteraciones visuales con el uso de corticosteroides administrados por vía sistémica y tópica. Si un paciente manifiesta síntomas como visión borrosa o alguna otra alteración visual, se debe considerar su remisión al oftalmólogo para la evaluación de posibles causas. Estas pueden incluir cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CSCR). Estas alteraciones se han reportado tras el uso de corticosteroides administrados por vía sistémica y tópica.

El tratamiento con glucocorticoides sistémicos puede causar coriorretinopatía (ver sección 4.8) que puede conducir a trastornos visuales, incluyendo la pérdida de la visión. El uso prolongado de tratamiento con glucocorticoides sistémicos, incluso a bajas dosis, puede causar coriorretinopatía.

Se han reportado crisis de feocromocitoma, las cuales pueden ser fatales, tras la administración de corticosteroides. Los corticosteroides únicamente deben administrarse a pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de feocromocitoma después de una evaluación apropiada del balance riesgo-beneficio.

En mujeres postmenopáusicas dexametasona solución inyectable puede reducir la absorción intestinal de calcio y la actividad de las células formadoras de hueso, lo que podría empeorar una osteoporosis existente. Debe evitarse la administración de dexametasona 4mg/mL y 8mg/mL por vías no recomendadas como la epidural ya que se han reportado graves sucesos neurológicos adversos con inyecciones epidurales de corticosteroides, entre ellos: infarto de la médula espinal, paraplejía, tetraplejía, ceguera cortical, derrame cerebral y muerte. No se ha establecido ni eficacia ni seguridad para esta vía.

En pacientes diabéticos, durante el tratamiento con Dexametasona se debe considerar un posible aumento en la necesidad de insulina o medicamentos antidiabéticos.

La administración de altas dosis de Dexametasona en pacientes hipertensos con deficiente control, se requiere monitorización regular de la presión arterial.

Los pacientes con hipertensión severa y/o insuficiencia cardíaca deben ser estrechamente controlados debido al riesgo de deterioro del paciente.

En función de la dosis y la duración del tratamiento, se recomienda la profilaxis de la osteoporosis debido a la probabilidad de un efecto negativo sobre el metabolismo del

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



calcio. Esto se aplica en especial si existen factores de riesgo concomitantes, como disposición familiar, edad avanzada, estado posmenopáusico, ingesta insuficiente de proteínas y calcio, tabaquismo crónico, consumo excesivo de alcohol y falta de ejercicio físico. La prevención consta de una ingesta adecuada de calcio y vitamina D, así como ejercicio físico. Si la osteoporosis ya está presente, debe considerarse el tratamiento medicinal.

Las inyecciones intravenosas deben administrarse lentamente (2-3 minutos) demasiado rápido, ya que, particularmente tras la administración rápida, pueden ocurrir efectos secundarios de corto plazo (duración de hasta 3 minutos) e inofensivos en sí mismos en cuanto a hormigueo desagradable o parestesia.

Niños y ancianos

El uso crónico de dexametasona conlleva el riesgo de supresión adrenal y retraso del crecimiento por lo que, durante su empleo en niños debe evaluarse cuidadosamente tanto el crecimiento corporal como su desarrollo.

Después de la administración sistémica de glucocorticosteroides en infantes pretermino ha sido reportada miocardiopatía hipertrófica, por lo que se deben realizar ecocardiogramas para monitorizar la función y estructura miocárdica, en infantes con administración sistémica de glucocorticosteroides.

Los datos disponibles sugieren efectos adversos a largo plazo en el desarrollo neurológico después del tratamiento temprano (< 96 horas) de bebés prematuros con displasia broncopulmonar a dosis iniciales de 0,25 mg/kg dos veces al día.

En los ancianos debe considerarse que los corticoides pueden inhibir la absorción digestiva del calcio y la actividad osteoblástica, que podrían exacerbar una osteoporosis incipiente o declarada. También pueden incrementar la retención hidrosalina y la tensión arterial. Debe realizarse una evaluación concreta sobre los beneficios y los riesgos debido al aumento del riesgo de osteoporosis.

Deportistas

Se informa a los deportistas, que este medicamento puede establecer un resultado analítico de control de dopaje como positivo.

Advertencia sobre excipientes

Puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) y, excepcionalmente, broncoespasmo porque contiene metilparabeno y propilparabeno.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por cada 1 mL, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas reacciones adversas

En la mayor parte de los casos, las reacciones adversas son una prolongación de la acción farmacológica y son más frecuentes con dosis altas, y en tratamientos prolongados.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los intervalos de frecuencia utilizados son: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	No conocida	infecciones enmascaradas, manifestación, exacerbación o reactivación de infecciones virales, infecciones micóticas, bacterianas, parasitarias y oportunistas, activación de estrongiloidiasis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuente	Linfopenia, eosinopenia, policitemia, leucocitosis moderada
	No conocida	síndrome de lisis tumoral en asociación con dexametasona cuando se usa en pacientes con neoplasias malignas hematológicas
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	disminución de la resistencia a las infecciones, candidiasis orofaríngea
	Poco frecuentes	reacción alérgica generalizada,
	No conocida	Reacciones anafilácticas graves con arritmia, broncoespasmo, hipo o hipertensión, colapso circulatorio, paro cardíaco, estado de inmunosupresión.
Trastornos endocrinos	Frecuentes	Hiperglucemia, insuficiencia adrenocortical. Con dosis altas: signos de hiperactividad adrenal (síndrome de Cushing) con erupciones acneiformes.
	Poco frecuentes	Amenorrea
	No conocida	Crisis de feocromocitoma, retraso del crecimiento en niños
Trastornos del	Frecuentes	Polifagia

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes	Hipopotasemia, pancreatitis aguda.
	No conocida	Diabetes mellitus, reducción de la tolerancia a la glucosa, retención de sodio y agua, hipocalcemia, alcalosis metabólica. aumento del apetito, aumento de peso, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia
<u>Trastornos psiquiátricos</u>	No conocida	convulsiones, depresión cuando se interrumpe el tratamiento, euforia, nerviosismo, episodios de manía, insomnio, tendencias suicidas, psicosis, alucinaciones, ansiedad, delirio o confusión.
Trastornos del sistema nervioso	No conocida	pseudotumor cerebri (especialmente en niños), epilepsia latente con aumento del riesgo de crisis con epilepsia patente y lipomatosis epidural.
	Poco frecuentes	Hipertensión intracraneal, alteraciones neurológicas, estados psicóticos.
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Insuficiencia cardíaca
	No conocida	Cardiomiopatía en recién nacidos prematuros.
Trastornos oculares	Frecuentes	Cataratas
	No conocida	Coriorretinopatía, visión borrosa, glaucoma, deterioro de los síntomas en úlceras corneales, aumento de la susceptibilidad a inflamaciones virales, bacterianas y fúngicas en el ojo, empeoramiento de inflamaciones bacterianas de la córnea, ptosis, midriasis, quemosis, perforación de la esclerótica iatrogénica, exoftalmos
Trastornos vasculares	Frecuentes	Con dosis altas, sofocos
	No conocida	Aumento del riesgo de arteriosclerosis, vasculitis, aumento de la fragilidad capilar.
	Poco frecuentes	Tromboembolismo, edema, hipertensión.
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Con dosis altas: úlcera gástrica
	No conocida	úlceras pépticas, úlceras en el intestino

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
		delgado, hemorragias gastrointestinales y perforaciones, molestias gastrointestinales leves tales como náuseas y vómitos, pancreatitis.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Retraso en la cicatrización de heridas, reacción alérgica local. Con dosis altas: hirsutismo, hiperpigmentación cutánea, esclerodermia.
	Poco frecuentes	Sudoración
	No conocida	hipertrichosis, acné, atrofia de la piel, equimosis, estrías rubrae, telangiectasia, petequias,
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Osteoporosis, fragilidad ósea. Con tratamientos prolongados: atrofia muscular.
	Poco frecuentes	Miastenia
	No conocida	miopatía, debilidad, trastornos en los tendones, tendinitis, ruptura de tendones, osteonecrosis aséptico.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes	Con la administración intravenosa rápida de dosis elevadas: reacciones alérgicas e infección en el lugar de inyección local, anafilaxia generalizada, enrojecimiento de la cara o mejillas, latidos cardíacos irregulares o palpitaciones, crisis convulsivas.
	No conocida	Retraso en la cicatrización de la herida, se informó predominantemente presión en el lugar de la inyección durante o inmediatamente después de la inyección. La administración por parte de los padres de los productos medicinales, incluido DExametasona, puede provocar complicaciones, por ejemplo, abscesos intramusculares causados por la jeringa, que pueden quedar ocultas por los efectos antiinflamatorios de los glucocorticoides.
Aplicación infiltrativa y	No conocida	Pueden producirse irritaciones locales y

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
<u>terapia intraarticular de las articulaciones pequeñas</u>		síntomas de intolerancia sistémica (sensación de calor, dolor que persiste). contaminación cruzada (infección) como así también lesiones en los vasos sanguíneos o los nervios asociadas con la técnica de aplicación.
Trastornos generales	Desconocida	Hipo.
En caso de observarse la aparición de reacciones adversas, debe suspenderse el tratamiento y notificarlo a los sistemas de farmacovigilancia.		
El tratamiento debe ser suspendido inmediatamente en el caso de que el paciente experimente algún episodio de hiperactividad adrenal, por ejemplo: acné, hirsutismo, hiperpigmentación cutánea, sofocos y esclerodermia.		

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La fenitoína, fenobarbital, adrenalina y rifampicina pueden aumentar el aclaramiento metabólico de los corticoides, originando un descenso de sus niveles sanguíneos y una disminución de su actividad farmacológica; requiriéndose un ajuste de la dosis del corticoide. Estas interacciones pueden interferir con el test de supresión de la dexametasona, por lo que los resultados obtenidos en estas situaciones deben ser interpretados con cuidado durante la administración de estos fármacos.

La dexametasona puede disminuir los niveles plasmáticos de albendazol con posible inhibición de su efecto, por inducción de su metabolismo hepático. La efedrina puede disminuir los niveles plasmáticos de dexametasona con posible pérdida del control antiasmático.

Se ha informado de la producción de falsos negativos en el test de supresión de dexametasona en pacientes que estaban tratados con indometacina; estos resultados deben ser interpretados con precaución.

El ácido acetilsalicílico, por su actividad hipoprotrombinémica, debe ser utilizado con precaución mientras se está tratando con corticoides.

Fármacos antirreumáticos/antiinflamatorios no esteroideos (AINE), salicilatos e indometacina: el riesgo de úlceras gastrointestinales y hemorragias es mayor.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tiempo de protrombina debe ser chequeado frecuentemente en pacientes que reciban anticoagulantes cumarínicos o derivados de la indandiona junto con corticoides, puesto que el efecto anticoagulante puede verse atenuado o aumentado. El ajuste de la dosis del anticoagulante puede ser necesario cuando se administra de manera concomitante. Diferentes estudios han demostrado que, normalmente, inhiben la respuesta a las cumarinas, aunque hay algunos estudios en los que se produce potenciación.

Cuando los corticoides se administran concomitantemente con diuréticos depleccionadores de potasio, los pacientes deben ser examinados frecuentemente para evitar el desarrollo de hipokalemia.

Los glucocorticoides pueden aumentar la concentración de glucosa en sangre; puede ser necesario ajustar la dosificación de los hipoglucemiantes orales o de la insulina o del glucocorticoide cuando se administre conjuntamente con alguno de esos medicamentos. La dexametasona reduce los efectos de los antidiabéticos y potencia la hipocalemia de diferentes diuréticos y glucósidos cardiotónicos.

La semivida de los glucocorticoides puede extenderse, la acción del corticoide aumenta si se combina con estrógenos y disminuye si se usa con aminoglutetimida, barbitúricos, carbamacepina, primidona, fenitoína o rifampicina (Medicamentos que inducen CYP3A4). Con indometacina hay una potenciación mutua de la toxicidad y con isoniacida una reducción de los niveles plasmáticos de esta última.

Se espera que el tratamiento concomitante con inhibidores de CYP3A, incluyendo medicamentos que contienen cobicistat, aumente el riesgo de reacciones adversas sistémicas. Se debe evitar esa combinación, a menos que el beneficio supere al riesgo aumentado de reacciones adversas sistémicas relacionadas con los corticosteroides, en cuyo caso los pacientes han de estar sometidos a seguimiento para comprobar las reacciones sistémicas de los corticosteroides.

Fluoroquinolonas

Posible aumento del riesgo de tendinopatía, incluso ruptura de tendones (poco frecuente), particularmente en pacientes que reciben corticoterapia prolongada.

Antiácidos: la administración concomitante de aluminio o hidróxido de magnesio puede provocar una reducción en la biodisponibilidad de la dexametasona en pacientes con hepatopatía crónica.

Medicamentos que inhiben CYP3A4, p. ej., ketoconazol e itraconazol: los efectos de los glucocorticoides pueden verse reforzados.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efedrina: el metabolismo de los glucocorticoides puede acelerarse y, por lo tanto, la eficacia puede reducirse.

Inhibidores de la ECA: aumento del riesgo para el desarrollo de los cambios en el recuento sanguíneo.

Glucósidos cardíacos: el efecto del glucósido puede verse reforzado por déficit de potasio.

Laxantes: la excreción de potasio puede verse aumentada.

Productos medicinales que causan hipocalcemia: la hipocalcemia es un factor que favorece la aparición de alteraciones del ritmo cardíaco (en particular, torsades de pointes) y aumenta la toxicidad de algunos productos medicinales, por ejemplo, la digoxina. Por lo tanto, los productos medicinales que pueden causar hipocalcemia están involucrados en un gran número de interacciones. Esto incluye diuréticos que provocan hipocalcemia, administrados solos o combinados, laxantes estimulantes, glucocorticoides, tetracosactida y anfotericina B (administración IV). Monitoreo de potasio en suero con corrección, de ser necesario.

Relajantes musculares no despolarizantes: la relajación muscular puede verse prolongada.

Atropina, otros anticolinérgicos: es posible ver aumentos adicionales de la presión intraocular tras el uso concomitante de Dexametasona.

Praziquantel: disminución de las concentraciones plasmáticas de praziquantel, con riesgo de fracaso del tratamiento, debido a un aumento en el metabolismo hepático de praziquantel por Dexametasona.

Postergar la administración de los dos productos medicinales durante, al menos, una semana.

Cloroquina, hidroxicloroquina, mefloquina: existe un mayor riesgo de sufrir miopatías y cardiomiopatías.

Somatropina: la acción de la somatropina puede reducirse.

Protirelina: el aumento en los niveles de TSH puede reducirse tras la administración de protirelina.

Inmunosupresores: aumento de la susceptibilidad a la infección y posible empeoramiento o manifestación de infecciones latentes. Además, para la ciclosporina:

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

los niveles en sangre de ciclosporina aumentan. Existe un mayor riesgo de convulsiones cerebrales.

Efecto en los métodos de prueba: las reacciones cutáneas a las pruebas de alergia pueden ser suprimidas.

Este medicamento puede alterar los valores en:

- Sangre: aumento de colesterol y glucosa y disminución de calcio, potasio y hormonas tiroideas.
- Orina: aumento de la glucosa.

Pruebas cutáneas: tuberculina y pruebas con parche para alergia

Adicionalmente, se debe retirar del inserto y la información para prescribir lo siguiente: infección con oxiuros

3.1.9.12. SECNIDAL 500 MG SUSPENSIÓN

Expediente : 19925668
Radicado : 20191098237
Fecha : 24/05/2019
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A

Composición: Cada 5g de gránulos para reconstituir a 16,66 mL contiene 500 mg de Secnidazol.

Forma farmacéutica: Gránulos

Indicaciones:
Tricomoniasis, Amebiasis

Contraindicaciones:

Antecedentes de discrasias sanguíneas, enfermedades del sistema nervioso central, niños menores de dos años de edad, primer trimestre de embarazo. Durante el tratamiento no deben ingerirse bebidas alcohólicas.

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

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Modificación de contraindicaciones

Modificación de precauciones o advertencias

Modificación de reacciones adversas

Modificación de interacciones

Información para el prescriptor Versión IP SECNIDAL SUSPENSION 500 mg –Información para prescribir Actualización según CCDS v.1. LRC 27 de agosto de 2018

Nueva dosificación

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Preparar en el momento de uso. Adicionar agua hervida y fría hasta la marca del frasco. Agitar vigorosamente durante 1 minuto hasta obtener una suspensión homogénea (1mL=30mg). La posología recomendada es del orden de 30 mg/Kg en dosis única.

Niños:

Hasta 16 Kg: 1 frasco de Secnidal de 500mg.

En niños con peso mayor a 16 kg se recomiendan otros productos adecuados para su posología, como la suspensión por 900 mg o las tabletas por 500mg y 1g.

Vía de administración: Oral

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad a los derivados imidazólicos.

Niños menores de 2 años.

Embarazo y Lactancia

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias

Enfermedades del Sistema Nervioso Central (S.N.C.)

Durante el tratamiento no deben ingerirse bebidas alcohólicas.

Antecedentes de discrasias Sanguíneas

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene aspartame, que constituye una fuente de fenilalanina, por lo que debe emplearse con precaución en aquellos pacientes con fenilcetonuria.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructuosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

Manejo de vehículos y maquinaria pesada: Se han reportado casos raros de vértigo.

Embarazo:

No se han observado efectos teratogénicos durante la experimentación animal. Sin embargo, en vista de la ausencia de datos en humanos, el uso de Secnidazol durante el embarazo está contraindicado.

Lactancia:

El Secnidazol es excretado en la leche materna. Suspender Lactancia durante el tratamiento.

Nuevas reacciones adversas

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: leucopenia moderada (reversible luego de la suspensión del tratamiento).

Trastornos del sistema inmune: reacciones de hipersensibilidad (fiebre, eritema, urticaria, angioedema, y reacción anafiláctica).

Trastornos del sistema nervioso: Vértigo, parestesia, coordinación anormal y ataxia, neuropatía sensitiva y motora periférica.

Trastornos gastrointestinales: Náusea, vómito, gastralgiadolor abdominal superior (dolor epigástrico), alteración del gusto (metálico), glositis, estomatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Rash

Nuevas interacciones

Interacciones medicamentosas

Combinaciones Terapéuticas Contraindicadas:

Disulfiram: se han notificado casos de reacciones psicóticas en pacientes que emplean secnidazol y disulfiram de forma concomitante. Episodios de delirio, confusión.

Alcohol: Fiebre, eritema, vómito, taquicardia (efecto antabuse). Evitar la ingesta de bebidas alcohólicas y medicinas que contengan alcohol.

Combinaciones Sujetas a Precaución:

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Anticoagulantes orales (descrito para Warfarina): Potenciación del efecto del anticoagulante oral e incremento del riesgo de hemorragia por disminución de su catabolismo hepático. Se debe determinar más frecuentemente el tiempo de protrombina y monitorear el INR. Ajustar la dosis de anticoagulante oral durante el tratamiento con Secnidazol y 8 días después de suspender el tratamiento

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

Información para el prescriptor Versión IP SECNIDAL SUSPENSION 500 mg –

Información para prescribir Actualización según CCDS v.1. LRC 27 de agosto de 2018

Nueva dosificación

Posología y forma de administración

Preparar en el momento de uso. Adicionar agua hervida y fría hasta la marca del frasco. Agitar vigorosamente durante 1 minuto hasta obtener una suspensión homogénea (1mL=30mg).La posología recomendada es del orden de 30 mg/Kg en dosis única.

Niños:

Hasta 16 Kg: 1 frasco de Secnidal de 500mg.

En niños con peso mayor a 16 kg se recomiendan otros productos adecuados para su posología, como la suspensión por 900 mg o las tabletas por 500mg y 1g.

Vía de administración: Oral

Nuevas contraindicaciones

- **Hipersensibilidad a los derivados imidazólicos.**
- **Niños menores de 2 años.**
- **Embarazo y Lactancia**

Nuevas precauciones o advertencias

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Advertencias

Enfermedades del Sistema Nervioso Central (S.N.C.)

Durante el tratamiento no deben ingerirse bebidas alcohólicas.

Antecedentes de discrasias Sanguíneas

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene aspartame, que constituye una fuente de fenilalanina, por lo que debe emplearse con precaución en aquellos pacientes con fenilcetonuria.

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructuosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

Manejo de vehículos y maquinaria pesada: Se han reportado casos raros de vértigo.

Embarazo:

No se han observado efectos teratogénicos durante la experimentación animal. Sin embargo, en vista de la ausencia de datos en humanos, el uso de Secnidazol durante el embarazo está contraindicado.

Lactancia:

El Secnidazol es excretado en la leche materna. Suspender Lactancia durante el tratamiento.

Nuevas reacciones adversas

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: leucopenia moderada (reversible luego de la suspensión del tratamiento).

Trastornos del sistema inmune: reacciones de hipersensibilidad (fiebre, eritema, urticaria, angioedema, y reacción anafiláctica).

Trastornos del sistema nervioso: Vértigo, parestesia, coordinación anormal y ataxia, neuropatía sensitiva y motora periférica.

Trastornos gastrointestinales: Náusea, vómito, gastralgiadolor abdominal superior (dolor epigástrico), alteración del gusto (metálico), glositis, estomatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Rash

Nuevas interacciones

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Interacciones medicamentosas

Combinaciones Terapéuticas Contraindicadas:

Disulfiram: se han notificado casos de reacciones psicóticas en pacientes que emplean secnidazol y disulfiram de forma concomitante. Episodios de delirio, confusión.

Alcohol: Fiebre, eritema, vómito, taquicardia (efecto antabuse). Evitar la ingesta de bebidas alcohólicas y medicinas que contengan alcohol.

Combinaciones Sujetas a Precaución:

Anticoagulantes orales (descrito para Warfarina): Potenciación del efecto del anticoagulante oral e incremento del riesgo de hemorragia por disminución de su catabolismo hepático. Se debe determinar más frecuentemente el tiempo de protrombina y monitorear el INR. Ajustar la dosis de anticoagulante oral durante el tratamiento con Secnidazol y 8 días después de suspender el tratamiento

3.1.9.13. TERRAMICINA ® UNGÜENTO TOPICO

Expediente : 1980781
Radicado : 20191102582
Fecha : 30/05/2019
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada 100 g de ungüento contiene 1000 000 UI de Polimixina Sulfato equivalente a de Polimixina Base, oxitetraciclina clorhidrato equivalente a de oxitetraciclina base 3 g

Forma farmacéutica: Ungüento

Indicaciones:

Infecciones producidas por germen sensibles a la tetraciclina y polimixina.

Contraindicaciones:

Este producto está contraindicado en personas que tienen hipersensibilidad conocida a alguno de sus componentes.

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

Modificación de dosificación

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Modificación de precauciones o advertencias
Información para Prescribir Versión CDS 17 de jun 2006
Resumen de contraindicaciones y advertencias para caja

Nueva dosificación

Las preparaciones tópicas se deben mantener en contacto continuo con el área infectada. La duración del tratamiento dependerá de la naturaleza y severidad de la infección y puede variar de unos pocos días a varias semanas. Dado que el organismo causante puede reaparecer si la terapia se interrumpe demasiado pronto, el tratamiento se debe continuar hasta la curación completa.

El Ungüento de Oxitetraciclina Clorhidrato con polimixina B sulfato se debe aplicar exclusivamente de forma tópica así: Después que la piel se ha limpiado suave y minuciosamente, la preparación se aplica directamente sobre el área involucrada por medio de una gasa estéril. Este procedimiento se debe repetir por lo menos 2 o 3 veces al día.

Nuevas precauciones o advertencias

Igual que sucede con otras preparaciones antibióticas, el uso de este fármaco puede dar lugar a un crecimiento excesivo de organismos no susceptibles, incluidos los hongos. Es esencial la observación constante del paciente para descartar esta posibilidad. Si durante la terapia aparecen nuevas infecciones causadas por bacterias u hongos no susceptibles, se deberán instaurar las medidas del caso.

La aplicación tópica de Oxitetraciclina con Polimixina B se debe complementar con una terapia sistémica cuando las infecciones cutáneas revisten gravedad o es posible que se tornen sistémicas.

Uso en niños

La administración sistémica de tetraciclinas durante el desarrollo dental (última mitad del embarazo, bebés y niños hasta los 8 años) puede ocasionar una decoloración permanente de los dientes así como un retardo del desarrollo del esqueleto. También se ha informado de hipoplasia del esmalte. Si bien estos efectos son improbables tras la aplicación tópica de las tetraciclinas a causa de las bajas dosis empleadas, se debe considerar la posibilidad que sobrevengan.

Embarazo y Lactancia

Embarazo

A la fecha, no existen estudios controlados con el uso tópico de tetraciclinas en mujeres embarazadas. El uso de tetraciclinas sistémicas en mujeres embarazadas ha dado lugar al retardo del desarrollo esquelético y el crecimiento de los huesos del feto. Sin embargo, las

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tetraciclinas tópicas sólo se usarán durante el embarazo cuando los posibles beneficios sobrepasen a los riesgos potenciales.

Lactancia

No se sabe si las tetraciclinas aplicadas tópicamente se distribuyen través de la leche materna. Las tetraciclinas se distribuyen a través de la leche materna luego de la administración sistémica. A causa del potencial de reacciones adversas serias en bebés lactantes, se deberá tomar la decisión de suspender la lactancia o el uso del fármaco, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinarias

No es de esperar que este medicamento tenga alguna influencia sobre la capacidad de conducir vehículos u operar maquinaria.

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

Modificación de dosificación

Modificación de precauciones o advertencias

Información para Prescribir Versión CDS 17 de jun 2006

Resumen de contraindicaciones y advertencias para caja

Nueva dosificación

Las preparaciones tópicas se deben mantener en contacto continuo con el área infectada. La duración del tratamiento dependerá de la naturaleza y severidad de la infección y puede variar de unos pocos días a varias semanas. Dado que el organismo causante puede reaparecer si la terapia se interrumpe demasiado pronto, el tratamiento se debe continuar hasta la curación completa.

El Ungüento de Oxitetraciclina Clorhidrato con polimixina B sulfato se debe aplicar exclusivamente de forma tópica así: Después que la piel se ha limpiado suave y minuciosamente, la preparación se aplica directamente sobre el área involucrada por medio de una gasa estéril. Este procedimiento se debe repetir por lo menos 2 o 3 veces al día.

Nuevas precauciones o advertencias

Igual que sucede con otras preparaciones antibióticas, el uso de este fármaco puede dar lugar a un crecimiento excesivo de organismos no susceptibles, incluidos los hongos. Es esencial la observación constante del paciente para descartar esta

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



posibilidad. Si durante la terapia aparecen nuevas infecciones causadas por bacterias u hongos no susceptibles, se deberán instaurar las medidas del caso.

La aplicación tópica de Oxitetraciclina con Polimixina B se debe complementar con una terapia sistémica cuando las infecciones cutáneas revisten gravedad o es posible que se tornen sistémicas.

Uso en niños

La administración sistémica de tetraciclinas durante el desarrollo dental (última mitad del embarazo, bebés y niños hasta los 8 años) puede ocasionar una decoloración permanente de los dientes así como un retardo del desarrollo del esqueleto. También se ha informado de hipoplasia del esmalte. Si bien estos efectos son improbables tras la aplicación tópica de las tetraciclinas a causa de las bajas dosis empleadas, se debe considerar la posibilidad que sobrevengan.

Embarazo y Lactancia

Embarazo

A la fecha, no existen estudios controlados con el uso tópico de tetraciclinas en mujeres embarazadas. El uso de tetraciclinas sistémicas en mujeres embarazadas ha dado lugar al retardo del desarrollo esquelético y el crecimiento de los huesos del feto. Sin embargo, las tetraciclinas tópicas sólo se usarán durante el embarazo cuando los posibles beneficios sobrepasen a los riesgos potenciales.

Lactancia

No se sabe si las tetraciclinas aplicadas tópicamente se distribuyen través de la leche materna. Las tetraciclinas se distribuyen a través de la leche materna luego de la administración sistémica. A causa del potencial de reacciones adversas serias en bebés lactantes, se deberá tomar la decisión de suspender la lactancia o el uso del fármaco, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinarias

No es de esperar que este medicamento tenga alguna influencia sobre la capacidad de conducir vehículos u operar maquinaria.

3.1.9.14. TRANSTEC 35 MCG/H
TRANSTEC 52,5 MCG/H
TRANSTEC 70 MCG/H

Expediente : 19967651 / 19967652 / 19967654
Radicado : 20191106646 / 20191106650 / 20191106654

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Fecha : 06/06/2019
Interesado : Grünenthal Colombiana S.A.

Composición:

- Cada parche contiene 20 mg de Buprenorfina
- Cada parche contiene 30 mg de Buprenorfina
- Cada parche contiene 40 mg de Buprenorfina

Forma farmacéutica: Sistema transdérmico

Indicaciones:

Dolor oncológico moderado a severo y dolor severo que no responda a los analgésicos no opioides. Transtec® no es adecuado para el tratamiento del dolor agudo.

Contraindicaciones:

Transtec® está contraindicado en:

- hipersensibilidad conocida a la buprenorfina o a cualquiera de los excipientes.
- en pacientes dependientes a los opioides y para el tratamiento de abstinencia por narcóticos.
- condiciones en las cuales el centro y la función respiratoria se encuentren o pudieran deteriorarse gravemente.
- pacientes que estén recibiendo inhibidores de la mao o que los hayan tomado dentro de las últimas dos semanas.
- pacientes que sufren de miastenia gravis.
- pacientes que sufren de delirium tremens.
- embarazo.

Nuevas precauciones y advertencias:

Transtec® sólo debe de usarse con precaución particular en intoxicación aguda por alcohol, en trastornos convulsivos, en pacientes con traumatismo craneo encefálico, pacientes en estado de shock, un nivel reducido de conciencia de origen incierto y aumento en la presión intracraneal sin posibilidades de ventilación.

La buprenorfina rara vez causa depresión respiratoria por lo que se debe tener cuidado cuando se trate a pacientes con función respiratoria deteriorada o pacientes que reciben medicamentos que puedan provocar depresión respiratoria.

La buprenorfina produce menor dependencia que los agonistas opioides puros. En estudios con voluntarios sanos y pacientes con transtec®, las reacciones de abstinencia no se han

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

observado. Sin embargo, después del uso a largo plazo de transtec®, los síntomas de abstinencia similares a los ocurridos con otros opiáceos no pueden ser excluidos en su totalidad.

Estos síntomas son: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y trastornos gastrointestinales.

En los pacientes que abusen de los opioides, la sustitución con buprenorfina puede evitar los síntomas de abstinencia, lo que puede resultar en algún abuso, por lo que se debe tener precaución cuando se prescriba a pacientes de los cuales se sospecha que tienen problemas de abuso de drogas.

La buprenorfina se metaboliza en el hígado. La intensidad y la duración del efecto pueden alterarse en pacientes con trastornos de la función hepática. Por lo tanto tales pacientes deben ser supervisados cuidadosamente durante el tratamiento con transtec®.

Como transtec® no se ha estudiado en pacientes menores de 18 años, el uso de este medicamento en pacientes por debajo de esta edad no está recomendado.

Pacientes con fiebre / calor externo: la fiebre y la presencia de calor pueden aumentar la permeabilidad de la piel. Teóricamente en tales situaciones las concentraciones séricas de buprenorfina pueden elevarse durante el tratamiento con transtec®. Por lo tanto en el tratamiento con transtec®, se debe prestar atención al aumento de la posibilidad de reacciones a los opioides en pacientes con fiebre o en aquellos con una temperatura cutánea elevada debido a otras causas.

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:

Información para Prescribir Versión Folleto de información de uso versión 2.0 de Mayo de 2019

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la información para prescribir versión Folleto de información de uso versión 2.0 de Mayo de 2019

3.1.9.15. ALERXY C

Expediente : 20067610
Radicado : 20191107529
Fecha : 07/06/2019
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Composición:

Cada atomización de 0.137 mL contiene 137 mcg de Azelastina Clorhidrato + 50 mcg de Fluticasona Propionato

Forma farmacéutica: Suspensión nasal

Indicaciones:

Alivio de los síntomas de la rinitis alérgica perenne moderada a severa, en pacientes de 12 años de edad y mayores que requieren tratamiento con clorhidrato de azelastina y propionato de fluticasona.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a alguno de los componentes activos o excipientes de la fórmula. Precauciones: evitar su uso en pacientes con úlceras nasales recientes, cirugía nasal, o trauma nasal. Controlar a los pacientes periódicamente para detectar signos de efectos adversos en la mucosa nasal. Puede ocurrir epistaxis, ulceraciones nasales, perforación del tabique nasal, retardo en la cicatrización de las heridas, sobreinfección por *Candida albicans*. Puede complicar el pronóstico de tuberculosis, infecciones fúngicas, bacterianas, virales o herpes simplex ocular ya existente. Más grave o incluso fatal puede ser la presencia de varicela o sarampión.

Advertencias

Evitar desarrollar actividades peligrosas que requieran alerta mental completa, como conducir o manejar maquinaria. Evitar el consumo de alcohol u otro depresor del sistema nervioso central porque puede producirse una mayor disminución de la alerta y las capacidades sensoriales. Controlar a los pacientes con antecedentes de glaucoma o cataratas subcapsulares posteriores. Como con todo corticoide, pudiera presentarse hipercortisismo y supresión adrenal con dosis muy altas o en la dosis normal en individuos susceptibles. Es deseable, en caso de retirar el producto, hacerlo gradualmente. Con los corticoides se ha reportado reducción en la velocidad de crecimiento en niños, pero se debe recordar que la biodisponibilidad de la fluticasona a estas dosis es casi que despreciable.

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

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Nueva dosificación

Adultos y niños desde los 6 años de edad.

Dosis: 1 puff en cada fosa nasal cada 12 horas

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

Adultos y niños desde los 6 años de edad.

Dosis: 1 puff en cada fosa nasal cada 12 horas

Indicaciones:

Alivio de los síntomas de la rinitis alérgica perenne moderada a severa, en pacientes de 6 años de edad y mayores que requieren tratamiento con clorhidrato de azelastina y propionato de fluticasona.

3.1.9.16. IBUPROFENO TABLETAS RECUBIERTAS X 400 MG

Expediente : 51330

Radicado : 20191108281

Fecha : 07/06/2019

Interesado : Genfar S.A

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 606,061 mg de Ibuprofeno compresión directa 66,0%, equivalente a 400 mg de Ibuprofeno

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Analgésico

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

Acta No. 23 de 2019 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(t) 2948700

www.invima.gov.co





hepática severa. Tercer trimestre de embarazo y lactancia. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina $<30\text{ml/min}$)

Advertencias

Insuficiencia hepática moderada. Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis mas bajas. El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. Evítese tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al ibuprofeno, a los salicilatos o a otros antiinflamatorios no esteroides. Niños menores de 12 años. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a los aines, úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal o cualquier otro sangrado y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. Tercer trimestre de embarazo. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina $<30\text{ ml/min}$). Falla cardíaca severa. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario).

Precauciones y advertencias

No administrar dosis altas de ibuprofeno o dexibuprofeno a pacientes con patología cardiovascular grave como insuficiencia cardíaca (clasificación ii-iv de new york heart association-nyha), cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular. Antes de iniciar tratamiento a largo plazo con ibuprofeno o dexibuprofeno, sobre todo si se requieren dosis altas, se deberán evaluar cuidadosamente los factores de riesgo cardiovascular asociados del paciente. Al igual que con todos los antiinflamatorios no esteroideos, se debe utilizar la dosis más baja posible durante el menor tiempo posible que permita controlar los síntomas de acuerdo con el objetivo terapéutico establecido.

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 aines. 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

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hipertensión no controlada, falla cardíaca congestiva e isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebro-vascular, deberán ser tratados con ibuprofeno luego de una cuidadosa evaluación.

Se recomienda empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja.

La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por periodos cortos de tiempo adminístrese con precaución en mayores de 60 años ya que sufren mayor incidencia de reacciones adversas a los aines, 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 aines, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (cox-2), 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 aines, se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones (que pueden ser mortales) en cualquier momento del mismo, con o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves previos.

El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de aines, 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

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



antiagregantes plaquetarios del tipo ácido acetilsalicílico, los corticoides orales y de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (isrs).

Los aines 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 tras la administración de ibuprofeno por lo que debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca o hipertensión.

Como con otros aines, la administración por largo tiempo de ibuprofeno tiene incidencia en la necrosis renal papilar y otros cambios patológicos renales. También se ha 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 aines, 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 aines, 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 aines pueden enmascarar los síntomas de las infecciones. Se ha observado meningitis aséptica con el tratamiento de ibuprofeno, más probable en pacientes con lupus eritematoso sistémico, enfermedad del colágeno, y en pacientes sin patología crónica, se debe tener precaución.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 médico 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 recomendada en caso de presentarse, interrumpir el tratamiento y asistir al médico.

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales. Suspenda la administración y consulte a su médico si nota una reacción alérgica que incluya: enrojecimiento de la piel, rash o ampollas si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces negras. Consulte a su médico antes de administrar el medicamento si usted tiene: asma, una enfermedad del corazón, hipertensión, una enfermedad renal, si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (aine).

La administración concomitante con ácido acetil-salicílico aumenta el riesgo de úlcera gastrointestinal y las complicaciones relacionadas. Se recomienda empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por periodos cortos de tiempo. Adminístrese con precaución en mayores de 60 años ya que sufren una mayor incidencia de reacciones adversas a los aines y concretamente hemorragias y perforación 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. Adminístrese con precaución en desordenes de la coagulación, enfermedad cardiovascular, falla renal o que estén recibiendo anticoagulantes cumarínicos. 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 cumarínicos (por ejemplo warfarina), los medicamentos antiagregantes plaquetarios del tipo ácido acetilsalicílico, los corticoides orales y de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. No se debe sobrepasar la dosis máxima de 1200 mg se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones (que pueden ser mortales) en cualquier momento del mismo, con o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves previos.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes con riesgo o manifestaciones de alteraciones gastrointestinales por el uso de aines, pueden presentar reacciones adversas serias o fatales gastrointestinales incluyendo hemorragia. Se debe administrar con precaución y con control médico. Cuando ocurre sangrado gastrointestinal o úlceras, en pacientes que reciben ibuprofeno, se debe suspender el tratamiento y consultar a su médico.

El ibuprofeno puede causar reacciones alérgicas en pacientes con alergia al ácido acetilsalicílico y a otros analgésicos o aines. Se ha observado en algunos casos retención hidrosalina tras la administración de ibuprofeno tras la administración de ibuprofeno por lo que debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca o hipertensión.

Como con otros aines, la administración por largo tiempo de ibuprofeno tiene incidencia en la necrosis renal papilar y otros cambios patológicos renales. También se ha observado toxicidad renal en pacientes en los cuales las prostaglandinas renales tienen un papel compensatorio en el mantenimiento de la perfusión renal.

En estos pacientes, la administración de un aine puede causar una reducción dosis-dependiente en la formación de prostaglandinas y secundariamente, en el flujo sanguíneo renal, lo cual puede precipitar una descompensación renal manifiesta. 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 aines, usualmente se presenta la recuperación del estado pretratamiento.

Los pacientes con hipertensión no controlada, falla cardíaca congestiva e isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebro-vascular, deberán ser tratados con ibuprofeno luego de una cuidadosa evaluación.

El ibuprofeno al igual que otros aines puede prolongar el tiempo de hemorragia por lo que debe ser utilizado con precaución en pacientes con alteraciones de la coagulación sanguínea o en tratamiento con anticoagulantes. Debe administrarse con precaución en pacientes con colitis ulcerativa, o enfermedad de crohn, debido a que podría exacerbar estas patologías.

En pacientes con antecedentes isquémicos que estén en tratamiento antiagregante plaquetario con ácido acetil salicílico de liberación rápida, se debe espaciar la toma de los dos medicamentos, con el fin de evitar la atenuación del efecto antiagregante del ácido acetilsalicílico. En caso de deshidratación debe asegurarse una ingesta de líquidos. En especial en niños con una deshidratación grave, el ibuprofeno puede actuar como factor desencadenante de una insuficiencia renal. En pacientes con porfiria intermitente aguda debe evaluarse el estricto riesgo beneficio.

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

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



patología crónica, se debe tener precaución. Se han observado en raras ocasiones alteraciones oftalmológicas.

Es recomienda en caso de presentarse, interrumpir el tratamiento y asistir al médico. No se debe tomar ibuprofeno al mismo tiempo que otros antiinflamatorios al mismo tiempo, si se requiere debe ser bajo estricto control médico. Los aines pueden producir una elevación de los parámetros de la función hepática. Se desconoce el papel del ibuprofeno en el empeoramiento de la varicela por lo que no se recomienda su uso. En pacientes sometidos a cirugía mayor se requiere estricto control medico no se recomienda el uso de ibuprofeno en pacientes con consumo de habitual de alcohol moderado (3 o más bebidas al día).

Interferencias con pruebas diagnósticas:

Tiempo de hemorragia: hasta 1 día después de suspender el tratamiento. - concentración de glucosa en sangre: puede disminuir - aclaramiento de creatinina: puede disminuir - hematocrito o hemoglobina: puede disminuir - concentraciones sanguíneas de nitrógeno ureico, creatinina y potasio: pueden aumentar. - pruebas de función hepática: incremento de valores de transaminasas. - sorbitol: los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Embarazo, lactancia y fertilidad: existe riesgo aumentado de aborto, malformación cardíaca y gastrosquisis después de utilizar inhibidores de la síntesis de prostaglandinas al principio del embarazo, en relación con la dosis y duración. No se deberá administrar ibuprofeno durante el primer y segundo trimestre del embarazo a menos que sea estrictamente necesario.

Al feto: en el tercer trimestre de embarazo: está contraindicado. - toxicidad cardio-pulmonar con cierre prematuro del ductus arterioso persistente e hipertensión pulmonar - disfunción renal, que puede progresar a falla renal con oligohidramnios.

Madre: al final del embarazo: - posible prolongación del tiempo de sangrado y efecto antiagregante, que puede producirse incluso a dosis muy bajas, inhibición de contracciones uterinas, que daría lugar a un retraso o prolongación del parto.

Lactancia: el ibuprofeno aparece en muy pequeñas concentración en leche materna, se debe evaluar riesgo beneficio.

Fertilidad: puede disminuir la fertilidad por efecto de la inhibición de la ciclooxigenasa y alteraciones en la ovulación. Efecto es reversible con la suspensión del tratamiento.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinas: debe ser utilizado con precaución en pacientes que requieran atención, y se haya observado somnolencia, vértigo o depresión durante el tratamiento. Las tabletas contienen lactosa, por lo que las personas con las raras

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



condiciones hereditarias de intolerancia a la galactosa, déficit de lactasa o mala absorción de glucosa-galactosa no deben utilizar este medicamento.

Embarazo: 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 ciclooxigenasa y alteraciones en la ovulación. Efecto es reversible con la suspensión del tratamiento.

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: los pacientes que experimenten mareo, vértigo, alteraciones visuales u otros trastornos del sistema nervioso central mientras estén tomando ibuprofeno, deberán abstenerse de conducir o manejar maquinaria.

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

Resumen Información Farmacológica Versión Información farmacológica RIF Ibuprofeno 400 mg Rev. oficio

Nueva dosificación

Dosis y frecuencia de administración:

Adultos y niños mayores de 12 años:

- Superiores a 40 kg: 1 tableta de 400 mg cada 6 a 8 horas.
- No se debe superar 1200 mg de ibuprofeno (3 tabletas) en 24 horas.
- Tomar con alimentos, si persiste el dolor por más de 5 días, fiebre por más de 3 días, o empeoran con otros síntomas se debe suspender y consultar.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Mayores de 65 años: se debe ajustar la dosis por el médico tratante.

Insuficiencia renal, hepática o cardíaca: reducir la dosis. Administrar con precaución y con seguimiento médico.

Nuevas reacciones adversas

EFFECTOS SECUNDARIOS

- Trastornos cardíacos:
Muy raros: insuficiencia cardíaca.
- Trastornos de la sangre y sistema linfático:
Raro: leucopenia.
Muy raro: trombocitopenia, anemia aplásica y anemia hemolítica.
- Trastornos del sistema nervioso:
Frecuentes: cefalea.
Muy raros: meningitis aséptica
- Trastornos oculares:
Poco frecuentes: alteraciones visuales (visión borrosa, disminución espontánea, disminución de la agudeza visual o cambios en la percepción del color que remiten de forma espontánea). Raro: ambliopía tóxica.
- Trastorno del oído y del laberinto:
Frecuentes: tinnitus.
Poco frecuentes: alteraciones auditivas
- Trastornos gastrointestinales:
Frecuentes: dispepsia, pirosis, diarrea, náuseas, vómito.
Poco frecuentes: hemorragias (melenas, hematemesis), úlcera gástrica o duodenal.
Raros: perforaciones gastrointestinales.
- Trastornos renales y urinarios:
Raros: toxicidad renal, al igual que con otros AINEs, tras el tratamiento prolongado con ibuprofeno se ha observado en algunos casos, nefritis aguda intersticial con hematuria, proteinuria y ocasionalmente síndrome nefrótico, falla renal aguda, azoemia, hematuria, necrosis papilar renal.
- Trastorno de la piel y tejido subcutáneo:
Muy raros: eritema cutáneo.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:
Raro: rigidez de cuello.
- Trastornos vasculares:
Raros: edema.
Muy raros: hipertensión.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
Frecuentes: cansancio.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Trastornos del sistema inmunológico: las reacciones anafilácticas o anafilactoides ocurren normalmente en pacientes con historia de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico y a otros antiinflamatorios no esteroideos.
- Reacciones de hipersensibilidad:
Frecuentes: exantemas y picores.
Poco frecuentes: asma, rinitis, urticaria y reacciones alérgicas.
Raras: broncoespasmo en pacientes predispuestos, disnea, angioedema.
Muy raras: síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme y necrólisis epidérmica tóxica.
- Trastornos hepatobiliares:
Raros: hepatotoxicidad, ictericia, alteración de la función.
- Trastornos psiquiátricos:
Poco frecuentes: somnolencia, insomnio, ligera inquietud.
Raros: reacciones de tipo psicótico y depresión.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
No conocida: reacción de fotosensibilidad

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

Modificación de dosificación
Modificación de reacciones adversas

Nueva dosificación

Dosis y frecuencia de administración:

Adultos y niños mayores de 12 años:

- Superiores a 40 kg: 1 tableta de 400 mg cada 6 a 8 horas.
- No se debe superar 1200 mg de ibuprofeno (3 tabletas) en 24 horas.
- Tomar con alimentos, si persiste el dolor por más de 5 días, fiebre por más de 3 días, o empeoran con otros síntomas se debe suspender y consultar.
- Mayores de 65 años: se debe ajustar la dosis por el médico tratante.

Insuficiencia renal, hepática o cardíaca: reducir la dosis. Administrar con precaución y con seguimiento médico.

Nuevas reacciones adversas

Efectos secundarios

- **Trastornos cardíacos:**

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Muy raros: insuficiencia cardiaca.**
- **Trastornos de la sangre y sistema linfático:**
Raro: leucopenia.
Muy raro: trombocitopenia, anemia aplásica y anemia hemolítica.
- **Trastornos del sistema nervioso:**
Frecuentes: cefalea.
Muy raros: meningitis aséptica
- **Trastornos oculares:**
Poco frecuentes: alteraciones visuales (visión borrosa, disminución espontánea, disminución de la agudeza visual o cambios en la percepción del color que remiten de forma espontánea). Raro: ambliopía tóxica.
- **Trastorno del oído y del laberinto:**
Frecuentes: tinnitus.
Poco frecuentes: alteraciones auditivas
- **Trastornos gastrointestinales:**
Frecuentes: dispepsia, pirosis, diarrea, náuseas, vómito.
Poco frecuentes: hemorragias (melenas, hematemesis), úlcera gástrica o duodenal.
Raros: perforaciones gastrointestinales.
- **Trastornos renales y urinarios:**
Raros: toxicidad renal, al igual que con otros AINEs, tras el tratamiento prolongado con ibuprofeno se ha observado en algunos casos, nefritis aguda intersticial con hematuria, proteinuria y ocasionalmente síndrome nefrótico, falla renal aguda, azoemia, hematuria, necrosis papilar renal.
- **Trastorno de la piel y tejido subcutáneo:**
Muy raros: eritema cutáneo.
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:**
Raro: rigidez de cuello.
- **Trastornos vasculares:**
Raros: edema.
Muy raros: hipertensión.
- **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:**
Frecuentes: cansancio.
- **Trastornos del sistema inmunológico: las reacciones anafilácticas o anafilactoides ocurren normalmente en pacientes con historia de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico y a otros antiinflamatorios no esteroideos.**
- **Reacciones de hipersensibilidad:**
Frecuentes: exantemas y picores.
Poco frecuentes: asma, rinitis, urticaria y reacciones alérgicas.
Raras: broncoespasmo en pacientes predispuestos, disnea, angioedema.
Muy raras: síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme y necrólisis epidérmica tóxica.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

- **Trastornos hepato biliares:**
Raros: hepatotoxicidad, ictericia, alteración de la función.
- **Trastornos psiquiátricos:**
Poco frecuentes: somnolencia, insomnio, ligera inquietud.
Raros: reacciones de tipo psicótico y depresión.
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**
No conocida: reacción de fotosensibilidad

Adicionalmente, la Sala considera que las indicaciones son las siguientes: analgesico y antipiretico

Así mismo, el resumen información farmacológica debe ajustarse a estas indicaciones.

3.1.9.17. IBUPROFENO TABLETAS RECUBIERTAS 800MG

Expediente : 1980020
Radicado : 20191108286
Fecha : 07/06/2019
Interesado : Genfar S.A

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 1.212 mg de gránulos de compresión directa de Ibuprofeno 66%, equivalente a 800 mg de Ibuprofeno.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Analgesico, antipiretico, antiinflamatorio no esteroide.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al ibuprofeno, a los salicilatos o a otros antiinflamatorios no esteroides. Niños menores de 12 años. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a los aines, ulcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal o cualquier otro sangrado y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. Tercer trimestre de embarazo. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min). Falla cardíaca severa. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario).

Precauciones y advertencias

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 aines.

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 cerebro-vascular, deberán ser tratados con ibuprofeno luego de una cuidadosa evaluación.

Se recomienda empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por periodos cortos de tiempo.

Adminístrese con precaución en mayores de 60 años ya que sufren mayor incidencia de reacciones adversas a los aines, 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 aines, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (cox-2), debido al incremento del riesgo de ulceración y sangrado gastrointestinal.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 aines, se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones (que pueden ser mortales) en cualquier momento del mismo, con o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves previos. El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de aines, 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 aines 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 tras la administración de ibuprofeno por lo que debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca o hipertensión.

Como con otros aines, la administración por largo tiempo de ibuprofeno tiene incidencia en la necrosis renal papilar y otros cambios patológicos renales. También se ha 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 aines, 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 trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto o falla del miocardio). No obstante, estudios epidemiológicos no sugieren

Acta No. 23 de 2019 SEM

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



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 cardiaca, 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 aines, 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 aines pueden enmascarar los síntomas de las infecciones.

Se ha observado meningitis aséptica con el tratamiento de ibuprofeno, más probable en pacientes con lupus eritematoso sistémico, enfermedad del colágeno, y en pacientes sin patología crónica, se debe tener precaución.

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: primer y segundo trimestre de la gestación: existe riesgo aumentado de aborto y malformaciones cardiacas, 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.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 ciclooxigenasa y alteraciones en la ovulación. Efecto es reversible con la suspensión del tratamiento.

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: los pacientes que experimenten mareo, vértigo, alteraciones visuales u otros trastornos del sistema nervioso central mientras estén tomando ibuprofeno, deberán abstenerse de conducir o manejar maquinaria.

Advertencias

- no administrar dosis altas de ibuprofeno o dexibuprofeno a pacientes con patología cardiovascular grave como insuficiencia cardíaca (clasificación ii-iv de new york heart association-nyha), cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular.
- antes de iniciar tratamiento a largo plazo con ibuprofeno o dexibuprofeno, sobre todo si se requieren dosis altas, se deberán evaluar cuidadosamente los factores de riesgo cardiovascular asociados del paciente.
- al igual que con todos los antiinflamatorios no esteroideos, se debe utilizar la dosis más baja posible durante el menor tiempo posible que permita controlar los síntomas de acuerdo con el objetivo terapéutico establecido.

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

Resumen de Información farmacológica Versión Resumen de información farmacológica

Ibuprofeno 800 mg tabletas GF

Nueva dosificación

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



DOSIS Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Tomar siempre la dosis menor que sea efectiva.

Tomar el medicamento después de las comidas o con leche si se notan molestias digestivas.

Se puede minimizar la aparición de reacciones adversas si se utilizan las menores dosis eficaces durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas.

Adultos

En adultos y adolescentes de 14 a 18 años se tomará una tableta de 800 mg cada 12 horas, dependiendo de la intensidad del cuadro y de la respuesta al tratamiento.

La dosis máxima diaria es de 3200 mg en adultos. En adolescentes de 12 a 18 años es de 1.600 mg.

La dosis diaria no debe exceder 3200 mg al día.

En caso de dosificación crónica, ésta debe ajustarse a la dosis mínima de mantenimiento que proporcione el control adecuado de los síntomas.

En procesos inflamatorios la dosis diaria recomendada es de 1.200 - 1.800 mg de ibuprofeno al día, administrados en varias dosis.

La dosis de mantenimiento suele ser de 800 - 1.200 mg. La dosis máxima diaria no debe exceder de 3200 mg al día.

En procesos dolorosos de intensidad leve a moderada, la dosis diaria recomendada es de 800 - 1.600 mg, administrados en una o dos dosis en el día, dependiendo de la intensidad del cuadro y de la respuesta al tratamiento.

Población pediátrica

No se recomienda el uso de este medicamento en niños ni adolescentes menores de 12 años, ya que la dosis de ibuprofeno que contiene no es adecuada para la posología recomendada en estos pacientes.

Pacientes de edad avanzada

Se requiere la dosis mínima efectiva y seguimiento, solo se debe aumentar hasta evaluar tolerancia.

Insuficiencia renal

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe reducir la dosis en insuficiencia renal leve a moderada. Está contraindicado en insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada deben iniciar dosis reducidas y ser vigilados cuidadosamente. Está contraindicado en insuficiencia hepática grave.

Nuevas precauciones o 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).

No se debe tomar ibuprofeno al mismo tiempo que otros antiinflamatorios, si se requiere debe ser bajo estricto control médico.

El ibuprofeno puede causar reacciones alérgicas en pacientes con alergia al ácido acetilsalicílico y a otros analgésicos o AINEs.

El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales. 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.

El ibuprofeno al igual que otros aines puede prolongar el tiempo de hemorragia. 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 cerebro-vascular, deberán ser tratados con ibuprofeno luego de una cuidadosa evaluación.

Se recomienda empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por periodos cortos de tiempo.

La dosis máxima diaria no debe exceder de 3200 mg al día.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No administrar dosis altas de ibuprofeno a pacientes con patología cardiovascular grave como insuficiencia cardíaca (clasificación II-IV de New York Heart Association-NYHA), cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular.

Antes de iniciar tratamiento a largo plazo con ibuprofeno, sobre todo si se requieren dosis altas, se deberán evaluar cuidadosamente los factores de riesgo cardiovascular asociados del paciente.

Al igual que con todos los antiinflamatorios no esteroideos, se debe utilizar la dosis más baja posible durante el menor tiempo posible que permita controlar los síntomas de acuerdo con el objetivo terapéutico establecido.

Adminístrese con precaución en mayores de 60 años ya que sufren mayor incidencia de reacciones adversas a los AINEs, 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 AINEs, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxygenasa-2 (COX-2), 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, se 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 AINEs, se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones (que pueden ser mortales) en cualquier momento del mismo, con o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves previos. Pacientes con riesgo o manifestaciones de alteraciones gastrointestinales por el uso de aines, pueden presentar reacciones adversas serias o fatales gastrointestinales incluyendo hemorragia.

Se debe administrar con precaución y con control médico. Cuando ocurre sangrado gastrointestinal o úlceras, en pacientes que reciben ibuprofeno, se debe suspender el tratamiento y consultar a su médico. El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



perforación es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de AINEs, 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 AINEs 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 AINEs, la administración por largo tiempo de ibuprofeno tiene incidencia en la necrosis renal papilar y otros cambios patológicos renales. También se ha observado toxicidad renal en pacientes en los cuales las prostaglandinas renales tienen un papel compensatorio en el mantenimiento de la perfusión renal. En estos pacientes, la administración de un AINE puede causar una reducción dosis-dependiente en la formación de prostaglandinas y secundariamente, en el flujo sanguíneo renal, lo cual puede precipitar una descompensación renal manifiesta. 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 AINEs, 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 el 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.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 AINEs, 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 AINEs pueden enmascarar los síntomas de las infecciones.

Se ha observado meningitis aséptica con el tratamiento de ibuprofeno, más probable en pacientes con lupus eritematoso sistémico, enfermedad del colágeno, y en pacientes sin patología crónica, se debe tener precaución.

Los AINESs pueden producir una elevación de los parámetros de la función hepática. 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 médico.

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. Se recomienda en caso de presentarse, interrumpir el tratamiento y asistir al médico.

Embarazo

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.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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. El 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.
Nuevas reacciones adversas

Trastornos gastrointestinales:

- Poco frecuentes: stomatitis ulcerosa. Raros: esofagitis, estenosis esofágica, exacerbación de enfermedad diverticular, colitis hemorrágica inespecífica, perforación.
- Muy raro: pancreatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

- Frecuentes: erupción cutánea.
- Poco frecuentes: urticaria, prurito, purpura (incluida la purpura alérgica).
- Muy raros: reacciones ampollosas incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, alopecia, reacciones de fotosensibilidad y vasculitis alérgica. Excepcionalmente, pueden tener lugar infecciones cutáneas graves y complicación en tejido blando durante la varicela.
- No conocido: reacción de fotosensibilidad.

Trastornos del sistema inmunológico:

- Poco frecuentes: angioedema, rinitis, rinitis, broncoespasmo, asma, taquicardia, hipotensión y shock.
- Muy raros: lupus eritematoso sistémico.

Trastorno del sistema nervioso:

- Frecuentes: fatiga o somnolencia, cefalea, mareo.
- Raros: parestesia.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Muy raro: meningitis aséptica. En la mayor parte de los casos en los que se ha comunicado meningitis aséptica con ibuprofeno, el paciente sufría alguna forma de enfermedad autoinmune (como lupus eritematoso sistémico u otras enfermedades del colágeno) lo que suponía un factor de riesgo. Los síntomas de meningitis aséptica observados fueron rigidez en cuello, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, fiebre o desorientación.

Trastornos psiquiátricos:

- Poco frecuentes: insomnio, ansiedad, intranquilidad.
- Raros: reacción psicótica, nerviosismo, irritabilidad, depresión, confusión o desorientación

Trastornos del oído y del laberinto:

- Frecuente: vértigo.
- Poco frecuente: tinnitus. Raros: trastornos auditivos.

Trastornos oculares:

- Poco frecuentes: alteraciones visuales.
- Raros: ambliopía tóxica reversible

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Puede prolongarse el tiempo de sangrado. Los raros casos observados de trastornos hematológicos corresponden a trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, pancitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica o anemia hemolítica.

Trastornos cardíacos y vasculares:

Predisposición de pacientes con hipertensión o trastornos renales a sufrir retención hídrica. Se ha notificado edema, hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca en asociación con aine. Estudios sugieren que el uso de ibuprofeno, especialmente en dosis altas (2400 mg/día) se puede asociar con un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos trombóticos arteriales (infarto, o ictus). Podría aparecer hipertensión o insuficiencia cardíaca (especialmente en ancianos)

Trastornos renales y urinarios:

Se han reportado casos de nefritis intersticial, síndrome nefrótico e insuficiencia renal.

Trastornos hepatobiliares:

En raros casos se ha observado lesión hepática, anomalías de la función hepática, hepatitis e ictericia con ibuprofeno racémico.

Trastornos generales:

En muy raros casos podría verse agravadas las inflamaciones asociadas a infecciones

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la comisión revisora recomienda aprobar los siguientes puntos:

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Modificación de dosificación

Modificación de precauciones o advertencias

Modificación de reacciones adversas

Resumen de Información farmacológica Versión Resumen de información farmacológica Ibuprofeno 800 mg tabletas GF

Nueva dosificación

DOSIS Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Tomar siempre la dosis menor que sea efectiva.

Tomar el medicamento después de las comidas o con leche si se notan molestias digestivas.

Se puede minimizar la aparición de reacciones adversas si se utilizan las menores dosis eficaces durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas.

Adultos

En adultos y adolescentes de 14 a 18 años se tomará una tableta de 800 mg cada 12 horas, dependiendo de la intensidad del cuadro y de la respuesta al tratamiento.

La dosis máxima diaria es de 3200 mg en adultos. En adolescentes de 12 a 18 años es de 1.600 mg.

La dosis diaria no debe exceder 3200 mg al día.

En caso de dosificación crónica, ésta debe ajustarse a la dosis mínima de mantenimiento que proporcione el control adecuado de los síntomas.

En procesos inflamatorios la dosis diaria recomendada es de 1.200 - 1.800 mg de ibuprofeno al día, administrados en varias dosis.

La dosis de mantenimiento suele ser de 800 - 1.200 mg. La dosis máxima diaria no debe exceder de 3200 mg al día.

En procesos dolorosos de intensidad leve a moderada, la dosis diaria recomendada es de 800 - 1.600 mg, administrados en una o dos dosis en el día, dependiendo de la intensidad del cuadro y de la respuesta al tratamiento.

Población pediátrica

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se recomienda el uso de este medicamento en niños ni adolescentes menores de 12 años, ya que la dosis de ibuprofeno que contiene no es adecuada para la posología recomendada en estos pacientes.

Pacientes de edad avanzada

Se requiere la dosis mínima efectiva y seguimiento, solo se debe aumentar hasta evaluar tolerancia.

Insuficiencia renal

Se debe reducir la dosis en insuficiencia renal leve a moderada. Está contraindicado en insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada deben iniciar dosis reducidas y ser vigilados cuidadosamente. Está contraindicado en insuficiencia hepática grave.

Nuevas precauciones o 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).

No se debe tomar ibuprofeno al mismo tiempo que otros antiinflamatorios, si se requiere debe ser bajo estricto control médico.

El ibuprofeno puede causar reacciones alérgicas en pacientes con alergia al ácido acetilsalicílico y a otros analgésicos o AINEs.

El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales. 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.

El ibuprofeno al igual que otros aines puede prolongar el tiempo de hemorragia. Adminístrese con precaución a pacientes con desordenes de la coagulación, falla renal o que estén recibiendo anticoagulantes cumarínicos.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes con hipertensión no controlada, falla cardíaca congestiva e isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebro-vascular, deberán ser tratados con ibuprofeno luego de una cuidadosa evaluación.

Se recomienda empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por periodos cortos de tiempo.

La dosis máxima diaria no debe exceder de 3200 mg al día.

No administrar dosis altas de ibuprofeno a pacientes con patología cardiovascular grave como insuficiencia cardíaca (clasificación II-IV de New York Heart Association-NYHA), cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular.

Antes de iniciar tratamiento a largo plazo con ibuprofeno, sobre todo si se requieren dosis altas, se deberán evaluar cuidadosamente los factores de riesgo cardiovascular asociados del paciente.

Al igual que con todos los antiinflamatorios no esteroideos, se debe utilizar la dosis más baja posible durante el menor tiempo posible que permita controlar los síntomas de acuerdo con el objetivo terapéutico establecido.

Adminístrese con precaución en mayores de 60 años ya que sufren mayor incidencia de reacciones adversas a los AINEs, 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 AINEs, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), 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, se debe espaciar la toma de

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



los dos medicamentos, con el fin de evitar la atenuación del efecto antiagregante del ácido acetilsalicílico.

Durante el tratamiento con AINEs, se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones (que pueden ser mortales) en cualquier momento del mismo, con o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves previos. Pacientes con riesgo o manifestaciones de alteraciones gastrointestinales por el uso de aines, pueden presentar reacciones adversas serias o fatales gastrointestinales incluyendo hemorragia.

Se debe administrar con precaución y con control médico. Cuando ocurre sangrado gastrointestinal o úlceras, en pacientes que reciben ibuprofeno, se debe suspender el tratamiento y consultar a su médico. El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de AINEs, 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 AINEs 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 AINEs, la administración por largo tiempo de ibuprofeno tiene incidencia en la necrosis renal papilar y otros cambios patológicos renales. También se ha observado toxicidad renal en pacientes en los cuales las prostaglandinas renales tienen un papel compensatorio en el mantenimiento de la perfusión renal. En estos pacientes, la administración de un AINE puede causar una reducción dosis-dependiente en la formación de prostaglandinas y secundariamente, en el flujo sanguíneo renal, lo cual puede precipitar una descompensación renal manifiesta. Los

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 AINEs, 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 trombóticos 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 el 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 AINEs, 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 AINEs pueden enmascarar los síntomas de las infecciones.

Se ha observado meningitis aséptica con el tratamiento de ibuprofeno, más probable en pacientes con lupus eritematoso sistémico, enfermedad del colágeno, y en pacientes sin patología crónica, se debe tener precaución.

Los AINESs pueden producir una elevación de los parámetros de la función hepática. 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 médico.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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. Se recomienda en caso de presentarse, interrumpir el tratamiento y asistir al médico.

Embarazo

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. El 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

Nuevas reacciones adversas

Trastornos gastrointestinales:

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Poco frecuentes:** stomatitis ulcerosa. **Raros:** esofagitis, estenosis esofágica, exacerbación de enfermedad diverticular, colitis hemorrágica inespecífica, perforación.
- **Muy raro:** pancreatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

- **Frecuentes:** erupción cutánea.
- **Poco frecuentes:** urticaria, prurito, purpura (incluida la purpura alérgica).
- **Muy raros:** reacciones ampollosas incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, alopecia, reacciones de fotosensibilidad y vasculitis alérgica. Excepcionalmente, pueden tener lugar infecciones cutáneas graves y complicación en tejido blando durante la varicela.
- **No conocido:** reacción de fotosensibilidad.

Trastornos del sistema inmunológico:

- **Poco frecuentes:** angioedema, rinitis, rinitis, broncoespasmo, asma, taquicardia, hipotensión y shock.
- **Muy raros:** lupus eritematoso sistémico.

Trastorno del sistema nervioso:

- **Frecuentes:** fatiga o somnolencia, cefalea, mareo.
- **Raros:** parestesia.
- **Muy raro:** meningitis aséptica. En la mayor parte de los casos en los que se ha comunicado meningitis aséptica con ibuprofeno, el paciente sufría alguna forma de enfermedad autoinmune (como lupus eritematoso sistémico u otras enfermedades del colágeno) lo que suponía un factor de riesgo. Los síntomas de meningitis aséptica observados fueron rigidez en cuello, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, fiebre o desorientación.

Trastornos psiquiátricos:

- **Poco frecuentes:** insomnio, ansiedad, intranquilidad.
- **Raros:** reacción psicótica, nerviosismo, irritabilidad, depresión, confusión o desorientación

Trastornos del oído y del laberinto:

- **Frecuente:** vértigo.
- **Poco frecuente:** tinnitus. **Raros:** trastornos auditivos.

Trastornos oculares:

- **Poco frecuentes:** alteraciones visuales.
- **Raros:** ambliopía tóxica reversible

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Puede prolongarse el tiempo de sangrado. Los raros casos observados de trastornos hematológicos corresponden a trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, pancitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica o anemia hemolítica.

Trastornos cardíacos y vasculares:

Predisposición de pacientes con hipertensión o trastornos renales a sufrir retención hídrica. Se ha notificado edema, hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca en asociación con aine. Estudios sugieren que el uso de ibuprofeno, especialmente en dosis altas (2400 mg/día) se puede asociar con un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos trombóticos arteriales (infarto, o ictus). Podría aparecer hipertensión o insuficiencia cardíaca (especialmente en ancianos)

Trastornos renales y urinarios:

Se han reportado casos de nefritis intersticial, síndrome nefrótico e insuficiencia renal.

Trastornos hepatobiliares:

En raros casos se ha observado lesión hepática, anomalías de la función hepática, hepatitis e ictericia con ibuprofeno racémico.

Trastornos generales:

En muy raros casos podría verse agravadas las inflamaciones asociadas a infecciones

**3.1.9.18. NORSPAN® 7 (20mcg/h)
NORSPAN® 7 (10mcg/h)
NORSPAN® 7 (5mcg/h)**

Expediente : 20076277 / 20081185 / 20081187
Radicado : 20191109045 / 20191109048 / 20191109050
Fecha : 10/06/2019
Interesado : Grünenthal Colombiana S.A.

Composición:

- Cada parche contiene 20 mg de Buprenorfina
- Cada parche contiene 10 mg de Buprenorfina
- Cada parche contiene 5 mg de Buprenorfina

Forma farmacéutica:

Sistema transdérmico de liberación prolongada

Indicaciones:

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Manejo del dolor crónico moderado a severo.

Contraindicaciones

Nuevas Contraindicaciones

Norspan®7 está contraindicado en:

- pacientes con hipersensibilidad conocida a la buprenorfina o alguno de sus excipientes.
- pacientes opioide-dependientes y en el tratamiento de abstinencia de narcóticos
- afecciones en las que la función y el centro respiratorio están gravemente dañados o puedan estarlo
- pacientes que están recibiendo inhibidores de la MAO o que los hayan tomado en las dos últimas semanas
- pacientes que padezcan miastenia grave
- pacientes que padezcan delirium tremens
- embarazo

Nuevas precauciones y advertencias

Norspan® 7 debe utilizarse con particular cuidado en pacientes con intoxicación etílica aguda, trastornos convulsivos, traumatismo craneoencefálico, lesiones intracraneales o un aumento de la presión intracraneal, shock, un nivel de conciencia reducido de origen incierto o en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Buprenorfina puede disminuir el umbral de convulsiones en pacientes con historial de desórdenes por convulsiones.

La enfermedad febril severa puede aumentar la velocidad de absorción de buprenorfina de Norspan®7.

La depresión respiratoria significativa se ha relacionado con la buprenorfina, particularmente por la vía intravenosa. Han ocurrido varias muertes cuando adictos aplicaron la buprenorfina intravenosamente en exceso, generalmente en conjunto con benzodiacepinas. Se han reportado muertes por sobredosis adicionales debido a etanol y benzodiacepinas en combinación con la buprenorfina. Se requiere cuidado al prescribir Norspan®7 a pacientes de los que se sabe, o se sospecha, que tienen problemas con el abuso de fármacos o alcohol o que sufren de una enfermedad mental grave.

Norspan®7 no se recomienda para la analgesia en el periodo post-operativo inmediato o en otras situaciones caracterizadas por una necesidad analgésica que varía rápidamente.

La buprenorfina es un agonista parcial de los receptores μ -opioides.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La buprenorfina produce efectos similares a los de la morfina, incluyendo la euforia y dependencia física, pero la magnitud de estos efectos es menor que para dosis comparables de agonistas completos de los receptores μ -opioides. La administración de la buprenorfina a personas que dependen físicamente de agonistas completos de los receptores μ -opioides puede precipitar un síndrome de abstinencia que depende del nivel de dependencia física y el tiempo y la dosis de la buprenorfina.

El uso de opioides puede causar insuficiencia suprarrenal.

Utilizar con precaución especial en caso de intoxicación etílica aguda, trastornos convulsivos.

Buprenorfina tiene una propensión a la dependencia sustancialmente menor que los agonistas opioides puros. En estudios realizados con buprenorfina en pacientes y en voluntarios sanos no se han observado reacciones de abstinencia. Sin embargo, después del uso prolongado de buprenorfina no se pueden descartar síntomas de abstinencia, similares a los producidos por la retirada de opioides. Estos síntomas son: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblores y alteraciones gastrointestinales.

Buprenorfina se metaboliza en el hígado. La intensidad y la duración del efecto pueden alterarse en pacientes con trastornos de la función hepática. Por lo tanto dichos pacientes deben ser controlados cuidadosamente durante el tratamiento de buprenorfina.

Se debe advertir a los deportistas que este medicamento puede dar un resultado positivo en las pruebas de control del dopaje.

Fertilidad, embarazo y lactancia

No hay datos o éstos son limitados sobre el uso de norspan en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han demostrado toxicidad para la reproducción. Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos. Hacia el final del embarazo, las altas dosis de buprenorfina pueden inducir depresión respiratoria en el neonato incluso después de un corto periodo de administración. El uso prolongado de buprenorfina durante el embarazo puede dar lugar a la abstinencia neonatal de opioides.

Por lo tanto, norspan ®7 no debe utilizarse durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos efectivos.

Efectos en la capacidad de conducir y operar maquinaria

La buprenorfina puede afectar la capacidad de conducir vehículos y operar maquinaria.

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

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Inserto de modo de uso: Tarjetón de recomendaciones para el uso de Norspan® 7 Versión 2.0 (2019-05-NSP-MP-00001932-CO)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto de modo de uso: Tarjetón de recomendaciones para el uso de Norspan® 7 Versión 2.0 (2019-05-NSP-MP-00001932-CO).

3.1.9.19. IBUPROFENO TABLETAS RECUBIERTAS X 600 MG

Expediente : 1980022
Radicado : 20191109397
Fecha : 10/06/2019
Interesado : Genfar S.A

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 909,091 mg de Ibuprofeno de compresión directa del 66%, equivalente a 600 mg de Ibuprofeno.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Analgésico, antiinflamatorio no esteroide.

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, niños menores de 12 años, adminístrese con precaución a pacientes con asma, desordenes de la coagulación, enfermedad cardiovascular o que estén recibiendo anticoagulantes cumarínicos

Advertencias

Tercer trimestre de embarazo y lactancia. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30ml/min). Insuficiencia hepática moderada. Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis mas bajas. El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. Evite tomar este producto simultáneamente con alcohol.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones: hipersensibilidad al ibuprofeno, a los salicilatos o a otros antiinflamatorios no esteroides.

Niños menores de 12 años.

-broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.

Reacciones alérgicas a los aines, ulcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal o cualquier otro sangrado y antecedente de enfermedad ácido péptica.

Disfunción hepática severa.

Tercer trimestre de embarazo.

- falla cardiaca severa.
- cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario).
- advertencias: no administrar dosis altas de ibuprofeno o dexibuprofeno a pacientes con patología cardiovascular grave como insuficiencia cardiaca (clasificación ii-iv de new york heart association-nyha), cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular.
- antes de iniciar tratamiento a largo plazo con ibuprofeno o dexibuprofeno, sobre todo si se requieren dosis altas, se deberán evaluar cuidadosamente los factores de riesgo cardiovascular asociados del paciente.
- al igual que con todos los antiinflamatorios no esteroideos, se debe utilizar la dosis más baja posible durante el menor tiempo posible que permita controlar los síntomas de acuerdo con el objetivo terapéutico establecido.
- 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 aines.
- el uso concomitante con el ácido acetil salicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 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 cerebro-vascular, deberán ser tratados con ibuprofeno luego de una cuidadosa evaluación.
- se recomienda empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja.
- la administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares.
- los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por periodos cortos de tiempo.
- adminístrese con precaución en mayores de 60 años ya que sufren mayor incidencia de reacciones adversas a los aines, 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 aines, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (cox-2), 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, se debe espaciar la toma de los dos medicamentos, con el fin de evitar la atenuación del efecto antiagregante del ácido acetilsalicílico.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- durante el tratamiento con aines, se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones (que pueden ser mortales) en cualquier momento del mismo, con o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves previos.
- el riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de aines, 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 aines 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 tras la administración de ibuprofeno por lo que debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca o hipertensión.
- como con otros aines, la administración por largo tiempo de ibuprofeno tiene incidencia en la necrosis renal papilar y otros cambios patológicos renales.
- también se ha 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 aines, usualmente se presenta la recuperación del estado pretratamiento.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 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 cardiaca, 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 aines, 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 aines pueden enmascarar los síntomas de las infecciones.
- se ha observado meningitis aséptica con el tratamiento de ibuprofeno, más probable en pacientes con lupus eritematoso sistémico, enfermedad del colágeno, y en pacientes sin patología crónica, se debe tener precaución.
- 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 médico.
- 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.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 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.
- se recomienda en caso de presentarse, interrumpir el tratamiento y asistir al médico.
- embarazo: 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 ciclooxigenasa y alteraciones en la ovulación.
- efecto es reversible con la suspensión del tratamiento.
- lactancia: no se recomienda el uso de ibuprofeno durante la lactancia debido al riesgo potencial de inhibir la síntesis de prostaglandinas en el neonato.
- efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: los pacientes que experimenten mareo, vértigo, alteraciones visuales u otros trastornos del sistema nervioso central mientras estén tomando ibuprofeno, deberán abstenerse de conducir o manejar maquinaria.

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
Modificación de interacciones

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Resumen de Información farmacológica Versión Resumen de información farmacológica Ibuprofeno 600 mg tabletas GF.

Nueva dosificación

DOSIS Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Tomar siempre la dosis menor que sea efectiva.

Tomar el medicamento después de las comidas o con leche si se notan molestias digestivas.

Se puede minimizar la aparición de reacciones adversas si se utilizan las menores dosis eficaces durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas.

Adultos:

En adultos y adolescentes de 14 a 18 años se tomará una tableta de 600 mg cada 12 horas, dependiendo de la intensidad del cuadro y de la respuesta al tratamiento.

La dosis máxima diaria es de 3200 mg en adultos. En adolescentes de 12 a 18 años es de 1.600 mg.

La dosis diaria no debe exceder 3200 mg al día.

En caso de dosificación crónica, ésta debe ajustarse a la dosis mínima de mantenimiento que proporcione el control adecuado de los síntomas.

En procesos inflamatorios la dosis diaria recomendada es de 1.200 - 1.800 mg de ibuprofeno al día, administrados en varias dosis.

La dosis de mantenimiento suele ser de 800 - 1.200 mg. La dosis máxima diaria no debe exceder de 3200 mg al día.

En procesos dolorosos de intensidad leve a moderada, la dosis diaria recomendada es de 800 - 1.600 mg, administrados en una o dos dosis en el día, dependiendo de la intensidad del cuadro y de la respuesta al tratamiento.

Población pediátrica

No se recomienda el uso de este medicamento en niños ni adolescentes menores de 12 años, ya que la dosis de ibuprofeno que contiene no es adecuada para la posología recomendada en estos pacientes.

Pacientes de edad avanzada

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se requiere la dosis mínima efectiva y seguimiento, solo se debe aumentar hasta evaluar tolerancia.

Insuficiencia renal

Se debe reducir la dosis en insuficiencia renal leve a moderada. Está contraindicado en insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada deben iniciar dosis reducidas y ser vigilados cuidadosamente. Está contraindicado en insuficiencia hepática grave.

Nuevas reacciones adversas

Trastornos gastrointestinales:

- Poco frecuentes: estomatitis ulcerosa. Raros: esofagitis, estenosis esofágica, exacerbación de enfermedad diverticular, colitis hemorrágica inespecífica, perforación.
- Muy raro: pancreatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

- Frecuentes: erupción cutánea.
- Poco frecuentes: urticaria, prurito, purpura (incluida la purpura alérgica).
- Muy raros: reacciones ampollosas incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, alopecia, reacciones de fotosensibilidad y vasculitis alérgica. Excepcionalmente, pueden tener lugar infecciones cutáneas graves y complicación en tejido blando durante la varicela.
- No conocido: reacción de fotosensibilidad.

Trastornos del sistema inmunológico:

- Poco frecuentes: angioedema, rinitis, rinitis, broncoespasmo, asma, taquicardia, hipotensión y shock.
- Muy raros: lupus eritematoso sistémico.

Trastorno del sistema nervioso:

- Frecuentes: fatiga o somnolencia, cefalea, mareo.
- Raros: parestesia.
- Muy raro: meningitis aséptica. En la mayor parte de los casos en los que se ha comunicado meningitis aséptica con ibuprofeno, el paciente sufría alguna forma de enfermedad autoinmune (como lupus eritematoso sistémico u otras enfermedades del colágeno) lo que suponía un factor de riesgo. Los síntomas de meningitis aséptica observados fueron rigidez en cuello, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, fiebre o desorientación.

Trastornos psiquiátricos:

- Poco frecuentes: insomnio, ansiedad, intranquilidad.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Raros: reacción psicótica, nerviosismo, irritabilidad, depresión, confusión o desorientación

Trastornos del oído y del laberinto:

- Frecuente: vértigo.
- Poco frecuente: tinnitus. Raros: trastornos auditivos.

Trastornos oculares:

- Poco frecuentes: alteraciones visuales.
- Raros: ambliopía toxica reversible

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Puede prolongarse el tiempo de sangrado. Los raros casos observados de trastornos hematológicos corresponden a trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, pancitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica o anemia hemolítica.

Trastornos cardiacos y vasculares:

Predisposición de pacientes con hipertensión o trastornos renales a sufrir retención hídrica. Se ha notificado edema, hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca en asociación con aine. Estudios sugieren que el uso de ibuprofeno, especialmente en dosis altas (2400 mg/día) se puede asociar con un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos trombóticos arteriales (infarto, o ictus). Podría aparecer hipertensión o insuficiencia cardíaca (especialmente en ancianos)

Trastornos renales y urinarios:

Se han reportado casos de nefritis intersticial, síndrome nefrótico e insuficiencia renal.

Trastornos hepatobiliares:

En raros casos se ha observado lesión hepática, anomalías de la función hepática, hepatitis e ictericia con ibuprofeno racémico.

Trastornos generales:

En muy raros casos podría verse agravadas las inflamaciones asociadas a infecciones.

Nuevas interacciones

En general, los AINEs deben emplearse con precaución cuando se utilizan con otros fármacos que pueden aumentar el riesgo de ulceración gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal o disfunción renal.

Se han notificado interacciones con los siguientes medicamentos:

- Anticoagulantes: los aines pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes tipo dicumarínico.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Antiagregantes plaquetarios: aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal. Los aines no deben combinarse con ticlopidina debido al riesgo de un efecto aditivo en la inhibición de la función plaquetaria.
- Corticoides: pueden también aumentar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinales.
- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): pueden también aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal.
- Otros AINEs: debe evitarse el uso simultáneo con otros aines, pues la administración de diferentes aines puede aumentar el riesgo de úlcera gastrointestinal y hemorragias.
- Ácido acetilsalicílico: los datos experimentales sugieren que el ibuprofeno puede inhibir el efecto de las dosis bajas del ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma concomitante.
- Metrotexate: puede producirse aumento del nivel plasmático y toxicidad del metrotexate, debe evitarse el uso de ibuprofeno con el uso de metrotexate en dosis elevadas. En dosis bajas debe ser estrechamente vigilados los valores hemáticos, y se debe evaluar frecuentemente la función renal en vigilancia del deterioro, de predominio en adulto mayor.
- Hidantoínas y sulfamidas: los efectos tóxicos de estas sustancias podrían verse aumentados.
- Litio: deberá evitarse su administración conjunta, a menos que se monitoricen los niveles de litio. Debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis de litio.
- Mifepristona: teóricamente se puede producir una disminución de la eficacia de este medicamento debido a las propiedades antiprostaglandínicas de los aines. Las evidencias limitadas sugieren que la coadministración de un aine el mismo día de la administración de la prostaglandina no tiene influencia negativa sobre los efectos de la mifepristona o la prostaglandina en la maduración cervical o la contractilidad uterina y no reduce la eficacia clínica en la interrupción del embarazo.
- Digoxina: los aines pueden elevar los niveles plasmáticos de digoxina, aumentando así el riesgo de toxicidad por digoxina.
- Glucósidos cardíacos: los aines pueden exacerbar la insuficiencia cardíaca, reducir la tasa de filtración glomerular y aumentar los niveles de los glucósidos cardíacos.
- Pentoxifilina: en pacientes que reciben tratamiento con ibuprofeno en combinación con pentoxifilina puede aumentar el riesgo de hemorragia, por lo que se recomienda monitorizar el tiempo de sangrado.
- Probenecid y sulfinpirazona: podrían provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de ibuprofeno; podría exigir ajustar la dosis de ibuprofeno.
- Antibióticos quinolonas: los pacientes que toman aines y quinolonas pueden tener un mayor riesgo de desarrollar convulsiones.
- Sulfonilureas: los aines podrían potenciar el efecto de las sulfonilureas. Se han notificado casos raros de hipoglucemia en pacientes tratados con sulfonilureas que recibían ibuprofeno.
- Ciclosporina, tacrolimus: su administración simultánea con aines puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad debido a la reducción de la síntesis renal de prostaglandinas. En caso de administrarse concomitantemente, deberá vigilarse estrechamente la función renal.
- Antihipertensivos (incluidos los inhibidores de la ECA, los betabloqueantes y los diuréticos): los fármacos antiinflamatorios del tipo aine pueden reducir la eficacia de los antihipertensivos,

Acta No. 23 de 2019 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



como los inhibidores de la ECA, los betabloqueantes y los diuréticos. El tratamiento simultáneo con aines e inhibidores de la ECA puede asociarse al riesgo de insuficiencia renal aguda.

- Los diuréticos también pueden incrementar el riesgo de nefrotoxicidad de los aines, como consecuencia de una reducción del flujo sanguíneo renal. Como ocurre con otros aines, el tratamiento concomitante con diuréticos ahorradores de potasio podría ir asociado a un aumento de los niveles de potasio, por lo que es necesario vigilar los niveles plasmáticos de este ion.
- Trombolíticos: podrían aumentar el riesgo de hemorragia.
- Zidovudina: puede aumentar el riesgo de toxicidad hematológica cuando los aines se administran con zidovudina. Existe un mayor riesgo de hemartrosis y hematomas en hemofílicos VIH (+) que reciben tratamiento concomitante con zidovudina e ibuprofeno.
- Aminoglucósidos: los aines pueden disminuir la excreción de los aminoglucósidos.
- Extractos de hierbas: ginkgo biloba puede potenciar el riesgo de hemorragia con los aines.
- Alimentos: la administración de ibuprofeno junto con alimentos retrasa la velocidad de absorción
- Colestiramina: la administración concomitante de ibuprofeno y colestiramina puede reducir la absorción de ibuprofeno en el tracto gastrointestinal, aunque la relevancia clínica es desconocida.
- Inhibidores del CYP2C9: la administración de ibuprofeno con inhibidores del CYP2C9 puede incrementar la exposición a ibuprofeno (sustrato del CYP2C9). Se debe considerar una reducción de la dosis de ibuprofeno cuando se administre un potente inhibidor del CYP2C9 de forma concomitante, especialmente cuando se administren dosis altas de ibuprofeno tanto con voriconazol como con fluconazol.

Interacciones con pruebas de diagnóstico:

- Tiempo de hemorragia (puede prolongarse durante 1 día después de suspender el tratamiento).
- Concentración de glucosa en sangre (puede disminuir).
- Aclaramiento de creatinina (puede disminuir)
- Hematocrito o hemoglobina (puede disminuir)
- Concentraciones sanguíneas de nitrógeno ureico y concentraciones séricas de creatinina y potasio (puede aumentar).
- con pruebas de función hepática: incremento de valores de transaminasas

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 reacciones adversas
Modificación de interacciones

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Resumen de Información farmacológica Versión Resumen de información farmacológica Ibuprofeno 600 mg tabletas GF.

Nueva dosificación

Dosis y forma de administración:

Tomar siempre la dosis menor que sea efectiva.

Tomar el medicamento después de las comidas o con leche si se notan molestias digestivas.

Se puede minimizar la aparición de reacciones adversas si se utilizan las menores dosis eficaces durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas.

Adultos:

En adultos y adolescentes de 14 a 18 años se tomará una tableta de 600 mg cada 12 horas, dependiendo de la intensidad del cuadro y de la respuesta al tratamiento.

La dosis máxima diaria es de 3200 mg en adultos. En adolescentes de 12 a 18 años es de 1.600 mg.

La dosis diaria no debe exceder 3200 mg al día.

En caso de dosificación crónica, ésta debe ajustarse a la dosis mínima de mantenimiento que proporcione el control adecuado de los síntomas.

En procesos inflamatorios la dosis diaria recomendada es de 1.200 - 1.800 mg de ibuprofeno al día, administrados en varias dosis.

La dosis de mantenimiento suele ser de 800 - 1.200 mg. La dosis máxima diaria no debe exceder de 3200 mg al día.

En procesos dolorosos de intensidad leve a moderada, la dosis diaria recomendada es de 800 - 1.600 mg, administrados en una o dos dosis en el día, dependiendo de la intensidad del cuadro y de la respuesta al tratamiento.

Población pediátrica

No se recomienda el uso de este medicamento en niños ni adolescentes menores de 12 años, ya que la dosis de ibuprofeno que contiene no es adecuada para la posología recomendada en estos pacientes.

Pacientes de edad avanzada

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se requiere la dosis mínima efectiva y seguimiento, solo se debe aumentar hasta evaluar tolerancia.

Insuficiencia renal

Se debe reducir la dosis en insuficiencia renal leve a moderada. Está contraindicado en insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada deben iniciar dosis reducidas y ser vigilados cuidadosamente. Está contraindicado en insuficiencia hepática grave.

Nuevas reacciones adversas

Trastornos gastrointestinales:

- Poco frecuentes: estomatitis ulcerosa. Raros: esofagitis, estenosis esofágica, exacerbación de enfermedad diverticular, colitis hemorrágica inespecífica, perforación.
- Muy raro: pancreatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

- Frecuentes: erupción cutánea.
- Poco frecuentes: urticaria, prurito, purpura (incluida la purpura alérgica).
- Muy raros: reacciones ampollosas incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, alopecia, reacciones de fotosensibilidad y vasculitis alérgica. Excepcionalmente, pueden tener lugar infecciones cutáneas graves y complicación en tejido blando durante la varicela.
- No conocido: reacción de fotosensibilidad.

Trastornos del sistema inmunológico:

- Poco frecuentes: angioedema, rinitis, rinitis, broncoespasmo, asma, taquicardia, hipotensión y shock.
- Muy raros: lupus eritematoso sistémico.

Trastorno del sistema nervioso:

- Frecuentes: fatiga o somnolencia, cefalea, mareo.
- Raros: parestesia.
- Muy raro: meningitis aséptica. En la mayor parte de los casos en los que se ha comunicado meningitis aséptica con ibuprofeno, el paciente sufría alguna forma de enfermedad autoinmune (como lupus eritematoso sistémico u otras enfermedades del colágeno) lo que suponía un factor de riesgo. Los síntomas de meningitis aséptica observados fueron rigidez en cuello, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, fiebre o desorientación.

Trastornos psiquiátrico:

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Poco frecuentes:** insomnio, ansiedad, intranquilidad.
- **Raros:** reacción psicótica, nerviosismo, irritabilidad, depresión, confusión o desorientación

Trastornos del oído y del laberinto:

- **Frecuente:** vértigo.
- **Poco frecuente:** tinnitus. **Raros:** trastornos auditivos.

Trastornos oculares:

- **Poco frecuentes:** alteraciones visuales.
- **Raros:** ambliopía toxica reversible

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Puede prolongarse el tiempo de sangrado. Los raros casos observados de trastornos hematológicos corresponden a trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, pancitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica o anemia hemolítica.

Trastornos cardíacos y vasculares:

Predisposición de pacientes con hipertensión o trastornos renales a sufrir retención hídrica. Se ha notificado edema, hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca en asociación con aine. Estudios sugieren que el uso de ibuprofeno, especialmente en dosis altas (2400 mg/día) se puede asociar con un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos trombóticos arteriales (infarto, o ictus). Podría aparecer hipertensión o insuficiencia cardíaca (especialmente en ancianos)

Trastornos renales y urinarios:

Se han reportado casos de nefritis intersticial, síndrome nefrótico e insuficiencia renal.

Trastornos hepatobiliares:

En raros casos se ha observado lesión hepática, anomalías de la función hepática, hepatitis e ictericia con ibuprofeno racémico.

Trastornos generales:

En muy raros casos podría verse agravadas las inflamaciones asociadas a infecciones.

Nuevas interacciones

En general, los AINEs deben emplearse con precaución cuando se utilizan con otros fármacos que pueden aumentar el riesgo de ulceración gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal o disfunción renal.

Se han notificado interacciones con los siguientes medicamentos:

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Anticoagulantes:** los aines pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes tipo dicumarínico.
- **Antiagregantes plaquetarios:** aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal. Los aines no deben combinarse con ticlopidina debido al riesgo de un efecto aditivo en la inhibición de la función plaquetaria.
- **Corticoides:** pueden también aumentar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinales.
- **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS):** pueden también aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal.
- **Otros AINEs:** debe evitarse el uso simultáneo con otros aines, pues la administración de diferentes aines puede aumentar el riesgo de úlcera gastrointestinal y hemorragias.
- **Ácido acetilsalicílico:** los datos experimentales sugieren que el ibuprofeno puede inhibir el efecto de las dosis bajas del ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma concomitante.
- **Metrotexate:** puede producirse aumento del nivel plasmático y toxicidad del metrotexate, debe evitarse el uso de ibuprofeno con el uso de metrotexate en dosis elevadas. En dosis bajas debe ser estrechamente vigilados los valores hemáticos, y se debe evaluar frecuentemente la función renal en vigilancia del deterioro, de predominio en adulto mayor.
- **Hidantoinas y sulfamidas:** los efectos tóxicos de estas sustancias podrían verse aumentados.
- **Litio:** deberá evitarse su administración conjunta, a menos que se monitoricen los niveles de litio. Debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis de litio.
- **Mifepristona:** teóricamente se puede producir una disminución de la eficacia de este medicamento debido a las propiedades antiprostaglandínicas de los aines. Las evidencias limitadas sugieren que la coadministración de un aine el mismo día de la administración de la prostaglandina no tiene influencia negativa sobre los efectos de la mifepristona o la prostaglandina en la maduración cervical o la contractilidad uterina y no reduce la eficacia clínica en la interrupción del embarazo.
- **Digoxina:** los aines pueden elevar los niveles plasmáticos de digoxina, aumentando así el riesgo de toxicidad por digoxina.
- **Glucósidos cardíacos:** los aines pueden exacerbar la insuficiencia cardíaca, reducir la tasa de filtración glomerular y aumentar los niveles de los glucósidos cardíacos.
- **Pentoxifilina:** en pacientes que reciben tratamiento con ibuprofeno en combinación con pentoxifilina puede aumentar el riesgo de hemorragia, por lo que se recomienda monitorizar el tiempo de sangrado.
- **Probenecid y sulfinpirazona:** podrían provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de ibuprofeno; podría exigir ajustar la dosis de ibuprofeno.
- **Antibióticos quinolonas:** los pacientes que toman aines y quinolonas pueden tener un mayor riesgo de desarrollar convulsiones.
- **Sulfonilureas:** los aines podrían potenciar el efecto de las sulfonilureas. Se han notificado casos raros de hipoglucemia en pacientes tratados con sulfonilureas que recibían ibuprofeno.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Ciclosporina, tacrolimus:** su administración simultánea con aines puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad debido a la reducción de la síntesis renal de prostaglandinas. En caso de administrarse concomitantemente, deberá vigilarse estrechamente la función renal.
 - **Antihipertensivos (incluidos los inhibidores de la ECA, los betabloqueantes y los diuréticos):** los fármacos antiinflamatorios del tipo aine pueden reducir la eficacia de los antihipertensivos, como los inhibidores de la ECA, los betabloqueantes y los diuréticos. El tratamiento simultáneo con aines e inhibidores de la ECA puede asociarse al riesgo de insuficiencia renal aguda.
 - **Los diuréticos también pueden incrementar el riesgo de nefrotoxicidad de los aines,** como consecuencia de una reducción del flujo sanguíneo renal. Como ocurre con otros aines, el tratamiento concomitante con diuréticos ahorradores de potasio podría ir asociado a un aumento de los niveles de potasio, por lo que es necesario vigilar los niveles plasmáticos de este ion.
 - **Trombolíticos:** podrían aumentar el riesgo de hemorragia.
 - **Zidovudina:** puede aumentar el riesgo de toxicidad hematológica cuando los aines se administran con zidovudina. Existe un mayor riesgo de hemartrosis y hematomas en hemofílicos VIH (+) que reciben tratamiento concomitante con zidovudina e ibuprofeno.
 - **Aminoglucósidos:** los aines pueden disminuir la excreción de los aminoglucósidos.
 - **Extractos de hierbas:** ginkgo biloba puede potenciar el riesgo de hemorragia con los aines.
 - **Alimentos:** la administración de ibuprofeno junto con alimentos retrasa la velocidad de absorción
 - **Colestiramina:** la administración concomitante de ibuprofeno y colestiramina puede reducir la absorción de ibuprofeno en el tracto gastrointestinal, aunque la relevancia clínica es desconocida.
 - **Inhibidores del CYP2C9:** la administración de ibuprofeno con inhibidores del CYP2C9 puede incrementar la exposición a ibuprofeno (sustrato del CYP2C9). Se debe considerar una reducción de la dosis de ibuprofeno cuando se administre un potente inhibidor del CYP2C9 de forma concomitante, especialmente cuando se administren dosis altas de ibuprofeno tanto con voriconazol como con fluconazol.
- Interacciones con pruebas de diagnóstico:**

- **Tiempo de hemorragia** (puede prolongarse durante 1 día después de suspender el tratamiento).
- **Concentración de glucosa en sangre** (puede disminuir).
- **Aclaramiento de creatinina** (puede disminuir)
- **Hematocrito o hemoglobina** (puede disminuir)
- **Concentraciones sanguíneas de nitrógeno ureico y concentraciones séricas de creatinina y potasio** (puede aumentar).
- **con pruebas de función hepática:** incremento de valores de transaminasas

3.1.9.20. ZOPICLONA TABLETAS RECUBIERTAS 7,5 MG

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Expediente : 19942514
Radicado : 20191109414
Fecha : 10/06/2019
Interesado : Genfar S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 7.5 mg de Zopiclona

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:
Hipnótico

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, lactancia, menores de 18 años, miastenia gravis, insuficiencia respiratoria, insuficiencia hepática, personas que requieran ánimo vigilante, evítese el uso concomitante con alcohol y otros depresores del SNC. No se deben ingerir bebidas alcohólicas. Úsese bajo estricta vigilancia 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:

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para Prescribir Versión 4.0 – CCDS V.11.0 LRC 18-dic-2017. Fecha de revisión: 21 de enero de 2019

Nuevas modificaciones

Posología y forma de administración

Use la dosis efectiva más baja. Zopiclona debe administrarse en una sola toma y no se debe volver a administrar durante la misma noche.

Posología

Adultos

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis recomendada para adultos es de 7,5 mg de Zopiclona por vía oral, antes de acostarse. Esta dosis de 7,5 mg no debe ser sobrepasada.

Como con todos los hipnóticos, el uso a largo plazo de zopiclona no está recomendado. La duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. De forma general la duración del tratamiento puede variar desde unos pocos días hasta dos semanas, con una duración máxima de cuatro semanas si se incluye la retirada gradual del medicamento.

El tratamiento debe comenzarse con la dosis más baja recomendada. No debe excederse la dosis máxima.

La prolongación del periodo máximo de tratamiento no se debe realizar sin una reevaluación del estado del paciente, ya que el riesgo de abuso y dependencia aumenta con la duración del tratamiento.

El producto se tomará por la noche, antes de que el paciente se acueste.

Duración del tratamiento

- Insomnio transitorio: 2 a 5 días.
- Insomnio de corta duración: 2 a 3 semanas.
- Insomnio crónico: un tratamiento de larga duración sólo debe aplicarse después de consultar a un especialista.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Zopiclona no se debe usar en niños y adolescentes menores de 18 años. No se ha establecido la seguridad y eficacia de zopiclona en niños y adolescentes menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada

El tratamiento en pacientes de edad avanzada se iniciará con dosis de 3,75 mg de zopiclona, aumentándose, en caso de necesidad, a 7,5 mg.

Insuficiencia hepática

El tratamiento en pacientes con la insuficiencia hepática se iniciará con dosis de 3,75 mg de zopiclona, aumentándose, en caso de necesidad, a 7,5 mg.

Insuficiencia renal

Aunque no se ha detectado, en casos de insuficiencia renal, acumulación de zopiclona o de sus metabolitos, se recomienda que los pacientes comiencen el tratamiento con la dosis de 3,75 mg de zopiclona.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Insuficiencia respiratoria crónica

El tratamiento en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica se iniciará con dosis de 3,75 mg de zopiclona, aumentándose, en caso de necesidad, a 7,5 mg.

Forma de administración

Vía oral únicamente

Nuevas contraindicaciones

Zopiclona está contraindicada en pacientes con:

- Hipersensibilidad al medicamento (a zopiclona o a alguno de los excipientes)
- Mitenia gravis
- Insuficiencia respiratoria
- Síndrome de apnea del sueño severo
- Insuficiencia hepática severa
- Embarazo y lactancia
- Menores de 18 años

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Evítese el uso concomitante con alcohol y otros depresores del SNC, no se deben ingerir bebidas alcohólicas.

Antes de prescribir un hipnótico y siempre que sea posible, debe identificarse la causa del insomnio así como los factores subyacentes.

Úsese bajo estricta vigilancia médica.

Depresión respiratoria

Como los hipnóticos tienen la capacidad de deprimir la función respiratoria, se deben observar precauciones cuando se prescribe zopiclona en pacientes con la función respiratoria comprometida

Compromiso psicomotor

Se requiere precaución en personas que requieran ánimo vigilante. Al igual que otros medicamentos sedantes/hipnóticos, zopiclona tiene efectos depresores sobre el SNC.

El riesgo de compromiso psicomotor, incluyendo compromiso sobre la habilidad de conducción, se incrementa si: se toma zopiclona 12 horas antes de desarrollar actividades que requieran alerta mental, se toma una dosis más alta de la dosis recomendada, o si es co-

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



administrada con otros depresores del SNC, alcohol u otros medicamentos que incrementan los niveles sanguíneos de zopiclona. Los pacientes deben ser advertidos de no involucrarse en tareas peligrosas que requieran alerta mental o coordinación motora completa, como operar maquinaria o conducir un vehículo después de la administración de zopiclona y en particular durante las 12 horas siguientes a esa administración

Riesgo de uso concomitante con opioides:

El uso concomitante de opioides con benzodiacepinas u otros medicamentos sedantes-hipnóticos, incluida la zopiclona, puede llevar a sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, reserve la prescripción concomitante de opioides y benzodiacepinas para pacientes en los cuales las opciones alternativas de tratamiento son inadecuadas.

Si se toma la decisión de formular concomitantemente zopiclona con opioides, prescribir las dosis efectivas más bajas y la duración mínima de uso concomitante, y seguir a los pacientes de cerca para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación

Tolerancia

Después de un uso continuado durante algunas semanas, puede detectarse un cierto grado de pérdida de eficacia de otros hipnóticos. Sin embargo, no existe tolerancia marcada con zopiclona durante periodos de tratamiento de hasta 4 semanas.

Dependencia

El uso de zopiclona puede provocar el desarrollo de abuso y/o dependencia física y psíquica.

El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y duración del tratamiento. Se han reportado casos de dependencia con mayor frecuencia en pacientes tratados con zopiclona por periodos mayores a 4 semanas. El riesgo de abuso y dependencia también es mayor en pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos y/o abuso de drogas o alcohol. Zopiclona debe usarse con extrema precaución en pacientes con abuso actual o historia de abuso de drogas o alcohol.

Una vez que se ha desarrollado la dependencia física, la finalización brusca del tratamiento puede acompañarse de síntomas de retirada tales como cefaleas, dolores musculares, insomnio de rebote, ansiedad acusada, tensión, temblor, sudoración, palpitaciones, taquicardia, delirio, pesadillas, intranquilidad, confusión e irritabilidad. En los casos graves, se han descrito los siguientes síntomas: pérdida del sentido de la realidad despersonalización, hiperacusia, hormigueo y calambres en las extremidades, intolerancia a la luz, sonidos y contacto físico, alucinaciones o convulsiones.

Insomnio de rebote

Tras la interrupción del tratamiento hipnótico, puede ocurrir un síndrome transitorio, en el cual reaparecen los síntomas que llevaron al tratamiento con sedantes/hipnóticos, aunque de

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



forma más acentuada. Ya que la probabilidad de aparición de tal fenómeno es mayor después de finalizar bruscamente el tratamiento de Zopiclona, especialmente después del tratamiento prolongado, se recomienda disminuir la dosis de forma gradual hasta su supresión definitiva y avisar a los pacientes.

Este síndrome se puede acompañar por otras reacciones tales como cambios en el humor, ansiedad o trastornos del sueño e intranquilidad.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento debe ser la más corta posible. No se debe exceder de las 4 semanas, incluyendo el tiempo necesario para proceder a la retirada gradual de la medicación.

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

Puede ser útil informar al paciente al comienzo del tratamiento de que éste es de duración limitada y explicarle de forma precisa cómo disminuir la dosis progresivamente. Además es importante que el paciente sea consciente de la posibilidad de aparición de un fenómeno de rebote, lo que disminuirá su ansiedad ante los síntomas que pueden aparecer al suprimir la medicación.

Amnesia

La zopiclona puede inducir una amnesia anterógrada, especialmente cuando se interrumpe el sueño o cuando se retrasa el acostarse después de la toma de la tableta.

Este hecho ocurre más frecuentemente transcurridas varias horas tras la administración del medicamento por lo que, para disminuir el riesgo asociado de amnesia anterógrada, los pacientes deben asegurarse de que:

- Van a poder dormir de forma ininterrumpida (durante 7-8 horas)
- Y que deben tomar la tableta justo antes de acostarse por la noche.

Otras reacciones psiquiátricas y paradójicas

Los agentes hipnóticos como zopiclona pueden producir otras reacciones psiquiátricas y paradójicas tales como intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, delirios, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inadecuado y otros efectos adversos sobre la conducta. En caso de que esto ocurriera, se debe suspender el tratamiento. Estas reacciones son más frecuentes en pacientes de edad avanzada.

Sonambulismo y comportamientos asociados

Se han notificado casos de sonambulismo y otros comportamientos asociados tales como conducir dormido, cocinar, comer, llamar por teléfono, con amnesia para estos hechos en personas que habían tomado zopiclona y que no estaban totalmente despiertas. El uso del

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



alcohol y otros depresores del SNC con zopiclona parece aumentar el riesgo de estos comportamientos, tal como ocurre con el uso de zopiclona a dosis superiores a la dosis máxima recomendada. Se debe considerar seriamente la interrupción del tratamiento con zopiclona en los pacientes que presentan estos comportamientos

Tendencias suicidas y depresión

Varios estudios epidemiológicos muestran una mayor incidencia de suicidio y tentativa de suicidio en pacientes con o sin depresión, tratados con benzodiazepinas y otros hipnóticos, incluyendo zopiclona. No ha sido establecida una relación casual.

Como con otros medicamentos sedantes/hipnóticos, zopiclona debe administrarse con precaución en pacientes que muestran síntomas de depresión. Pueden presentarse tendencias suicidas, y por tanto debe administrarse la cantidad más baja posible de zopiclona a aquellos pacientes para reducir el riesgo intencional de sobredosis. Durante el uso de zopiclona, puede desenmascarse una depresión pre-existente. Ya que el insomnio puede ser un síntoma de depresión, el paciente debe ser re-evaluado en caso que persista en insomnio.

Grupos especiales de pacientes

Los pacientes de edad avanzada deben recibir una dosis menor. También se recomienda utilizar dosis menores en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica por el riesgo asociado de depresión respiratoria.

La zopiclona no está indicada en pacientes con insuficiencia hepática severa, por el riesgo asociado de encefalopatía.

La zopiclona no está recomendada para el tratamiento de primera línea de la enfermedad psicótica.

La zopiclona no debe usarse sola para el tratamiento de la ansiedad asociada a la depresión (riesgo de suicidio).

La zopiclona debe utilizarse con precaución extrema en pacientes con antecedentes de consumo de drogas o alcohol.

Uso en población pediátrica

Zopiclona no se debe usar en niños y adolescentes menores de 18 años. No se ha establecido la dosis segura y efectiva de zopiclona en niños y adolescentes menores de 18 años.

Conducción

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha notificado que la ingesta de alcohol durante el tratamiento con zopiclona aumenta el riesgo de efectos adversos de la zopiclona sobre la capacidad para conducir.

Por lo tanto, se recomienda no conducir cuando se esté tomando de forma concomitante zopiclona y alcohol

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento

Nuevas reacciones adversas

Las frecuencias utilizadas a lo largo de esta sección son: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

En pacientes tratados con zopiclona se han observado las siguientes reacciones adversas:

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: angioedema, reacciones anafilácticas

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: pesadillas, agitación

Raras: estado de confusión, trastornos de la libido, irritabilidad, agresividad, alucinaciones

Frecuencia no conocida: intranquilidad, delirio, ataques de ira, alteraciones de la conducta (posiblemente asociadas con la amnesia) y sonambulismo, dependencia, síndrome de retirada

Al utilizar zopiclona o compuestos similares pueden aparecer raramente reacciones psiquiátricas y paradójicas que pueden ser severas y aparecen más frecuentemente en pacientes de edad avanzada.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: disgeusia (el sabor amargo es el efecto secundario más comúnmente observado con zopiclona), somnolencia (residual) durante el día.

Poco frecuentes: mareo, cefalea

Raras: amnesia anterógrada. Puede desarrollarse a dosis terapéuticas, siendo mayor el riesgo al incrementar la dosis. Los efectos amnésicos pueden asociarse a conductas inadecuadas

Frecuencia no conocida: ataxia, parestesia, trastornos cognitivos como trastornos de la memoria, alteración de la atención, trastornos del habla.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raras: disnea

Frecuencia no conocida: depresión respiratoria

Trastornos oculares

Frecuencia no conocida: diplopía (ocurre predominantemente al comienzo del tratamiento y generalmente desaparece con la administración continuada)

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: sequedad de boca

Poco frecuentes: náuseas

Frecuencia no conocida: dispepsia

Trastornos hepatobiliares

Muy raras: incrementos, de leves a moderados, de transaminasas y/o fosfatasa alcalina en sangre

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raras: prurito, rash

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuencia no conocida: debilidad muscular

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: fatiga

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Raras: caídas (predominantemente en pacientes de edad avanzada)

Dependencia

La administración del producto (incluso a dosis terapéuticas) puede conducir al desarrollo de dependencia física: la supresión del tratamiento puede conducir al desarrollo de fenómenos de retirada o rebote.

Puede producirse dependencia psíquica. Se han comunicado casos de abuso.

Síndrome de retirada

Se ha notificado síndrome de retirada después de interrumpir el tratamiento con zopiclona

Los síntomas que pueden aparecer por la retirada varían y pueden incluir insomnio de rebote, dolor muscular, ansiedad, temblor, sudoración, agitación, confusión, cefalea, palpitaciones, taquicardia, delirio, pesadillas e irritabilidad. En casos graves, se pueden producir los síntomas siguientes: pérdida del sentido de realidad, despersonalización, hiperacusia,

Acta No. 23 de 2019 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(t) 2948700

www.invima.gov.co





entumecimiento y cosquilleo en las extremidades, hipersensibilidad a la luz, al ruido y al contacto físico, alucinaciones. En casos muy raros, pueden aparecer convulsiones.

Depresión

La utilización de zopiclona puede enmascarar una depresión preexistente

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Asociación no recomendada

La ingesta concomitante con alcohol no está recomendada. El efecto sedante de Zopiclona puede potenciarse cuando se administra el producto en combinación con alcohol, lo que puede afectar a la capacidad de conducir o utilizar maquinaria.

Asociaciones a tener en cuenta

Combinación con depresores del SNC

Se puede producir una potenciación del efecto depresor sobre el SNC al administrar concomitantemente antipsicóticos (neurolepticos), hipnóticos, ansiolíticos/sedantes, antidepresivos, analgésicos narcóticos, antiepilépticos, anestésicos y antihistamínicos sedantes.

En el caso de los analgésicos narcóticos también se puede producir un aumento de la sensación de euforia, lo que puede incrementar la dependencia psíquica.

Inhibidores e inductores del CYP450

El AUC de la zopiclona se incrementó en un 80% en presencia de eritromicina. Esto indica que la eritromicina puede inhibir el metabolismo de fármacos metabolizados por CYP 3A4. La consecuencia principal de este hecho es que el efecto hipnótico de Zopiclona puede verse incrementado.

Debido a que la zopiclona se metaboliza por la isoenzima (CYP) 3A4 del citocromo P450, los niveles plasmáticos de zopiclona pueden aumentar cuando se administra conjuntamente con inhibidores del CYP3A4, como la eritromicina, claritromicina, ketoconazol, itraconazol, y ritonavir. Puede requerirse una reducción de la dosis de zopiclona cuando se administra junto con inhibidores del CYP3A4. De forma inversa, los niveles plasmáticos de zopiclona pueden descender cuando se administra conjuntamente con inductores del CYP3A4, como la rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína y hierba de San Juan. Puede requerirse un incremento de la dosis de zopiclona cuando se administra conjuntamente con inductores del CYP3A4.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Opioides:

El uso concomitante de benzodicepinas y otros medicamentos sedantes-hipnóticos, incluyendo zopiclona y opioides aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor aditivo del SNC. Limitar la dosis y duración del uso concomitante de benzodicepinas y opioides.

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**
 - **Información para Prescribir Versión 4.0 – CCDS V.11.0 LRC 18-dic-2017.**
- Fecha de revisión: 21 de enero de 2019**

Nuevas modificaciones

Posología y forma de administración

Use la dosis efectiva más baja. Zopiclona debe administrarse en una sola toma y no se debe volver a administrar durante la misma noche.

Posología

Adultos

La dosis recomendada para adultos es de 7,5 mg de Zopiclona por vía oral, antes de acostarse. Esta dosis de 7,5 mg no debe ser sobrepasada.

Como con todos los hipnóticos, el uso a largo plazo de zopiclona no está recomendado. La duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. De forma general la duración del tratamiento puede variar desde unos pocos días hasta dos semanas, con una duración máxima de cuatro semanas si se incluye la retirada gradual del medicamento.

El tratamiento debe comenzarse con la dosis más baja recomendada. No debe excederse la dosis máxima.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

La prolongación del periodo máximo de tratamiento no se debe realizar sin una reevaluación del estado del paciente, ya que el riesgo de abuso y dependencia aumenta con la duración del tratamiento.

El producto se tomará por la noche, antes de que el paciente se acueste.

Duración del tratamiento

- Insomnio transitorio: 2 a 5 días.
- Insomnio de corta duración: 2 a 3 semanas.
- Insomnio crónico: un tratamiento de larga duración sólo debe aplicarse después de consultar a un especialista.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Zopiclona no se debe usar en niños y adolescentes menores de 18 años. No se ha establecido la seguridad y eficacia de zopiclona en niños y adolescentes menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada

El tratamiento en pacientes de edad avanzada se iniciará con dosis de 3,75 mg de zopiclona, aumentándose, en caso de necesidad, a 7,5 mg.

Insuficiencia hepática

El tratamiento en pacientes con la insuficiencia hepática se iniciará con dosis de 3,75 mg de zopiclona, aumentándose, en caso de necesidad, a 7,5 mg.

Insuficiencia renal

Aunque no se ha detectado, en casos de insuficiencia renal, acumulación de zopiclona o de sus metabolitos, se recomienda que los pacientes comiencen el tratamiento con la dosis de 3,75 mg de zopiclona.

Insuficiencia respiratoria crónica

El tratamiento en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica se iniciará con dosis de 3,75 mg de zopiclona, aumentándose, en caso de necesidad, a 7,5 mg.

Forma de administración

Vía oral únicamente

Nuevas contraindicaciones

Zopiclona está contraindicada en pacientes con:

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Hipersensibilidad al medicamento (a zopiclona o a alguno de los excipientes)
- Mistenia gravis
- Insuficiencia respiratoria
- Síndrome de apnea del sueño severo
- Insuficiencia hepática severa
- Embarazo y lactancia
- Menores de 18 años

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Evítese el uso concomitante con alcohol y otros depresores del SNC, no se deben ingerir bebidas alcohólicas.

Antes de prescribir un hipnótico y siempre que sea posible, debe identificarse la causa del insomnio así como los factores subyacentes.

Úsese bajo estricta vigilancia médica.

Depresión respiratoria

Como los hipnóticos tienen la capacidad de deprimir la función respiratoria, se deben observar precauciones cuando se prescribe zopiclona en pacientes con la función respiratoria comprometida

Compromiso psicomotor

Se requiere precaución en personas que requieran ánimo vigilante. Al igual que otros medicamentos sedantes/hipnóticos, zopiclona tiene efectos depresores sobre el SNC. El riesgo de compromiso psicomotor, incluyendo compromiso sobre la habilidad de conducción, se incrementa si: se toma zopiclona 12 horas antes de desarrollar actividades que requieran alerta mental, se toma una dosis más alta de la dosis recomendada, o si es co-administrada con otros depresores del SNC, alcohol u otros medicamentos que incrementan los niveles sanguíneos de zopiclona. Los pacientes deben ser advertidos de no involucrarse en tareas peligrosas que requieran alerta mental o coordinación motora completa, como operar maquinaria o conducir un vehículo después de la administración de zopiclona y en particular durante las 12 horas siguientes a esa administración

Riesgo de uso concomitante con opioides:

El uso concomitante de opioides con benzodiacepinas u otros medicamentos sedantes-hipnóticos, incluida la zopiclona, puede llevar a sedación, depresión

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, reserve la prescripción concomitante de opioides y benzodiacepinas para pacientes en los cuales las opciones alternativas de tratamiento son inadecuadas.

Si se toma la decisión de formular concomitantemente zopiclona con opioides, prescribir las dosis efectivas más bajas y la duración mínima de uso concomitante, y seguir a los pacientes de cerca para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación

Tolerancia

Después de un uso continuado durante algunas semanas, puede detectarse un cierto grado de pérdida de eficacia de otros hipnóticos. Sin embargo, no existe tolerancia marcada con zopiclona durante periodos de tratamiento de hasta 4 semanas.

Dependencia

El uso de zopiclona puede provocar el desarrollo de abuso y/o dependencia física y psíquica.

El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y duración del tratamiento. Se han reportado casos de dependencia con mayor frecuencia en pacientes tratados con zopiclona por periodos mayores a 4 semanas. El riesgo de abuso y dependencia también es mayor en pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos y/o abuso de drogas o alcohol. Zopiclona debe usarse con extrema precaución en pacientes con abuso actual o historia de abuso de drogas o alcohol.

Una vez que se ha desarrollado la dependencia física, la finalización brusca del tratamiento puede acompañarse de síntomas de retirada tales como cefaleas, dolores musculares, insomnio de rebote, ansiedad acusada, tensión, temblor, sudoración, palpitaciones, taquicardia, delirio, pesadillas, intranquilidad, confusión e irritabilidad. En los casos graves, se han descrito los siguientes síntomas: pérdida del sentido de la realidad despersonalización, hiperacusia, hormigueo y calambres en las extremidades, intolerancia a la luz, sonidos y contacto físico, alucinaciones o convulsiones.

Insomnio de rebote

Tras la interrupción del tratamiento hipnótico, puede ocurrir un síndrome transitorio, en el cual reaparecen los síntomas que llevaron al tratamiento con sedantes/hipnóticos, aunque de forma más acentuada. Ya que la probabilidad de aparición de tal fenómeno es mayor después de finalizar bruscamente el tratamiento de Zopiclona, especialmente después del tratamiento prolongado, se recomienda disminuir la dosis de forma gradual hasta su supresión definitiva y avisar a los pacientes.

Este síndrome se puede acompañar por otras reacciones tales como cambios en el humor, ansiedad o trastornos del sueño e intranquilidad.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Duración del tratamiento

La duración del tratamiento debe ser la más corta posible. No se debe exceder de las 4 semanas, incluyendo el tiempo necesario para proceder a la retirada gradual de la medicación.

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

Puede ser útil informar al paciente al comienzo del tratamiento de que éste es de duración limitada y explicarle de forma precisa cómo disminuir la dosis progresivamente. Además es importante que el paciente sea consciente de la posibilidad de aparición de un fenómeno de rebote, lo que disminuirá su ansiedad ante los síntomas que pueden aparecer al suprimir la medicación.

Amnesia

La zopiclona puede inducir una amnesia anterógrada, especialmente cuando se interrumpe el sueño o cuando se retrasa el acostarse después de la toma de la tableta.

Este hecho ocurre más frecuentemente transcurridas varias horas tras la administración del medicamento por lo que, para disminuir el riesgo asociado de amnesia anterógrada, los pacientes deben asegurarse de que:

- Van a poder dormir de forma ininterrumpida (durante 7-8 horas)
- Y que deben tomar la tableta justo antes de acostarse por la noche.

Otras reacciones psiquiátricas y paradójicas

Los agentes hipnóticos como zopiclona pueden producir otras reacciones psiquiátricas y paradójicas tales como intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, delirios, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inadecuado y otros efectos adversos sobre la conducta. En caso de que esto ocurriera, se debe suspender el tratamiento. Estas reacciones son más frecuentes en pacientes de edad avanzada.

Sonambulismo y comportamientos asociados

Se han notificado casos de sonambulismo y otros comportamientos asociados tales como conducir dormido, cocinar, comer, llamar por teléfono, con amnesia para estos hechos en personas que habían tomado zopiclona y que no estaban totalmente despiertas. El uso del alcohol y otros depresores del SNC con zopiclona parece aumentar el riesgo de estos comportamientos, tal como ocurre con el uso de zopiclona a dosis superiores a la dosis máxima recomendada. Se debe considerar seriamente la interrupción del tratamiento con zopiclona en los pacientes que presentan estos comportamientos

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tendencias suicidas y depresión

Varios estudios epidemiológicos muestran una mayor incidencia de suicidio y tentativa de suicidio en pacientes con o sin depresión, tratados con benzodiazepinas y otros hipnóticos, incluyendo zopiclona. No ha sido establecida una relación casual.

Como con otros medicamentos sedantes/hipnóticos, zopiclona debe administrarse con precaución en pacientes que muestran síntomas de depresión. Pueden presentarse tendencias suicidas, y por tanto debe administrarse la cantidad más baja posible de zopiclona a aquellos pacientes para reducir el riesgo intencional de sobredosis. Durante el uso de zopiclona, puede desenmascarse una depresión pre-existente. Ya que el insomnio puede ser un síntoma de depresión, el paciente debe ser re-evaluado en caso que persista en insomnio.

Grupos especiales de pacientes

Los pacientes de edad avanzada deben recibir una dosis menor. También se recomienda utilizar dosis menores en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica por el riesgo asociado de depresión respiratoria.

La zopiclona no está indicada en pacientes con insuficiencia hepática severa, por el riesgo asociado de encefalopatía.

La zopiclona no está recomendada para el tratamiento de primera línea de la enfermedad psicótica.

La zopiclona no debe usarse sola para el tratamiento de la ansiedad asociada a la depresión (riesgo de suicidio).

La zopiclona debe utilizarse con precaución extrema en pacientes con antecedentes de consumo de drogas o alcohol.

Uso en población pediátrica

Zopiclona no se debe usar en niños y adolescentes menores de 18 años. No se ha establecido la dosis segura y efectiva de zopiclona en niños y adolescentes menores de 18 años.

Conducción

Se ha notificado que la ingesta de alcohol durante el tratamiento con zopiclona aumenta el riesgo de efectos adversos de la zopiclona sobre la capacidad para conducir.

Por lo tanto, se recomienda no conducir cuando se esté tomando de forma concomitante zopiclona y alcohol

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento

Nuevas reacciones adversas

Las frecuencias utilizadas a lo largo de esta sección son: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

En pacientes tratados con zopiclona se han observado las siguientes reacciones adversas:

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: angioedema, reacciones anafilácticas

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: pesadillas, agitación

Raras: estado de confusión, trastornos de la libido, irritabilidad, agresividad, alucinaciones

Frecuencia no conocida: intranquilidad, delirio, ataques de ira, alteraciones de la conducta (posiblemente asociadas con la amnesia) y sonambulismo, dependencia, síndrome de retirada

Al utilizar zopiclona o compuestos similares pueden aparecer raramente reacciones psiquiátricas y paradójicas que pueden ser severas y aparecen más frecuentemente en pacientes de edad avanzada.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: disgresia (el sabor amargo es el efecto secundario más comúnmente observado con zopiclona), somnolencia (residual) durante el día.

Poco frecuentes: mareo, cefalea

Raras: amnesia anterógrada. Puede desarrollarse a dosis terapéuticas, siendo mayor el riesgo al incrementar la dosis. Los efectos amnésicos pueden asociarse a conductas inadecuadas

Frecuencia no conocida: ataxia, parestesia, trastornos cognitivos como trastornos de la memoria, alteración de la atención, trastornos del habla.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raras: disnea

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Frecuencia no conocida: depresión respiratoria

Trastornos oculares

Frecuencia no conocida: diplopía (ocurre predominantemente al comienzo del tratamiento y generalmente desaparece con la administración continuada)

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: sequedad de boca

Poco frecuentes: náuseas

Frecuencia no conocida: dispepsia

Trastornos hepatobiliares

Muy raras: incrementos, de leves a moderados, de transaminasas y/o fosfatasa alcalina en sangre

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raras: prurito, rash

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuencia no conocida: debilidad muscular

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: fatiga

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Raras: caídas (predominantemente en pacientes de edad avanzada)

Dependencia

La administración del producto (incluso a dosis terapéuticas) puede conducir al desarrollo de dependencia física: la supresión del tratamiento puede conducir al desarrollo de fenómenos de retirada o rebote.

Puede producirse dependencia psíquica. Se han comunicado casos de abuso.

Síndrome de retirada

Se ha notificado síndrome de retirada después de interrumpir el tratamiento con zopiclona

Los síntomas que pueden aparecer por la retirada varían y pueden incluir insomnio de rebote, dolor muscular, ansiedad, temblor, sudoración, agitación, confusión, cefalea, palpitaciones, taquicardia, delirio, pesadillas e irritabilidad. En casos graves, se pueden producir los síntomas siguientes: pérdida del sentido de realidad, despersonalización, hiperacusia, entumecimiento y cosquilleo en las extremidades, hipersensibilidad a la

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



luz, al ruido y al contacto físico, alucinaciones. En casos muy raros, pueden aparecer convulsiones.

Depresión

La utilización de zopiclona puede enmascarar una depresión preexistente

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Asociación no recomendada

La ingesta concomitante con alcohol no está recomendada. El efecto sedante de Zopiclona puede potenciarse cuando se administra el producto en combinación con alcohol, lo que puede afectar a la capacidad de conducir o utilizar maquinaria.

Asociaciones a tener en cuenta

Combinación con depresores del SNC

Se puede producir una potenciación del efecto depresor sobre el SNC al administrar concomitantemente antipsicóticos (neurolepticos), hipnóticos, ansiolíticos/sedantes, antidepresivos, analgésicos narcóticos, antiepilépticos, anestésicos y antihistamínicos sedantes.

En el caso de los analgésicos narcóticos también se puede producir un aumento de la sensación de euforia, lo que puede incrementar la dependencia psíquica.

Inhibidores e inductores del CYP450

El AUC de la zopiclona se incrementó en un 80% en presencia de eritromicina. Esto indica que la eritromicina puede inhibir el metabolismo de fármacos metabolizados por CYP 3A4. La consecuencia principal de este hecho es que el efecto hipnótico de Zopiclona puede verse incrementado.

Debido a que la zopiclona se metaboliza por la isoenzima (CYP) 3A4 del citocromo P450, los niveles plasmáticos de zopiclona pueden aumentar cuando se administra conjuntamente con inhibidores del CYP3A4, como la eritromicina, claritromicina, ketoconazol, itraconazol, y ritonavir. Puede requerirse una reducción de la dosis de zopiclona cuando se administra junto con inhibidores del CYP3A4. De forma inversa, los niveles plasmáticos de zopiclona pueden descender cuando se administra conjuntamente con inductores del CYP3A4, como la rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína y hierba de San Juan. Puede requerirse un incremento de la dosis de zopiclona cuando se administra conjuntamente con inductores del CYP3A4.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Opioides:

El uso concomitante de benzodiacepinas y otros medicamentos sedantes-hipnóticos, incluyendo zopiclona y opioides aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor aditivo del SNC. Limitar la dosis y duración del uso concomitante de benzodiacepinas y opioides.

3.1.9.21. DIPIRONA 1g/2ml SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 19971851
Radicado : 20191110281
Fecha : 11/06/2019
Interesado : Genfar S.A.

Composición:

Cada ampolla por 2 mL contiene 1 g de DIPIRONA (Metamizol Sódico equivalente a Dipirona)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Analgésico, antipirético de segunda línea en casos de dolor o fiebre moderados o severos que no han cedido a otras alternativas farmacológicas (analgésicos no narcóticos) y no farmacológicas.

Contraindicaciones:

Pacientes con hipersensibilidad conocida a dipirona o a otras pirazolonas o pirazolidinas (isopropilaminofenazona, propifenazona, fenazona o fenilbutazona), así como pacientes con hipersensibilidad a alguno de los excipientes. Esto incluye pacientes que han reaccionado, por ejemplo, con una agranulocitosis tras la utilización de alguna de estas sustancias. Pacientes con síndrome conocido de asma por analgésicos o pacientes con intolerancia conocida a los analgésicos, del tipo urticaria-angioedema, es decir, pacientes con broncoespasmo u otras formas de reacción anafilactoide en respuesta a los salicilatos, paracetamol u otros analgésicos no narcóticos, como por ejemplo diclofenaco, ibuprofeno, indometacina o naproxeno. Pacientes con porfiria. Pacientes con deficiencia genética de glucosa 6-fosfato-deshidrogenasa (riesgo de hemólisis). Pacientes con alteraciones de la función de la médula ósea (p.ej. Después del tratamiento con agentes citostáticos) o enfermedades del sistema hematopoyético. Tercer trimestre del embarazo. Neonatos y lactantes menores de 3 meses o de menos de 5 kg de peso corporal, ya que no se dispone de experiencia sobre su utilización. Lactantes menores de un año por vía intravenosa. Pacientes con hipotensión arterial preexistente y una situación de circulación inestable. Inyección intraarterial. Úlcera péptica.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Insuficiencia hepática o renal grave.

Precauciones y advertencias.

El uso intrahospitalario de dipirona requiere de programas institucionales de farmacovigilancia, con el objetivo de identificar y prevenir eventos adversos. Uso pediátrico bajo responsabilidad del especialista. No se recomienda el uso concomitante con otro aine. El medicamento no debe ser empleado por más de una semana. Debe justificarse el empleo de dipirona durante un periodo superior a una semana. Dipirona, derivado de la pirazolona presenta riesgo de choque y de agranulocitosis, que son raros pero que pueden poner en riesgo la vida. Los pacientes que experimenten reacciones anafilactoides a dipirona, también presentan un riesgo alto de reaccionar del mismo modo a otros analgésicos no narcóticos. Los pacientes que muestran reacciones anafilácticas u otras reacciones inmunológicas a dipirona (e.g. Agranulocitosis) también presentan un alto riesgo de reaccionar del mismo modo a otras pirazolonas y pirazolidinas. Durante el tratamiento deberá hacerse control de cuadro hemático. Cuando aparezcan signos clínicos de agranulocitosis o trombocitopenia, se debe interrumpir inmediatamente la administración de dipirona y se debe controlar el recuento sanguíneo (incluyendo la fórmula leucocitaria). No se puede esperar a disponer de los resultados de las pruebas analíticas para interrumpir el tratamiento. En la elección de la forma de administración se debe considerar que la administración parenteral de dipirona está asociada a un mayor riesgo de reacciones anafilácticas o anafilactoides. El riesgo de posibles reacciones anafilactoides graves con dipirona es claramente más elevado en pacientes con: síndrome de asma por analgésicos o intolerancia a los analgésicos del tipo urticaria-angioedema, asma bronquial, especialmente en presencia de rinosinusitis y pólipos nasales, urticaria crónica, intolerancia a colorantes (e.g. Tartracina) y/o conservantes (e.g. Benzoatos), intolerancia al alcohol. Estos pacientes reaccionan incluso a pequeñas cantidades de bebidas alcohólicas con síntomas como estornudos, lagrimeo y eritema facial intenso. Una intolerancia al alcohol de este tipo puede indicar un síndrome de asma por analgésicos no diagnosticado hasta la fecha.

Dipirona podría provocar reacciones de hipotensión. Estas reacciones pueden ser dependientes de la dosis y es más probable que se produzcan tras la administración parenteral que tras la administración enteral. El riesgo de experimentar este tipo de reacciones también se ve incrementado en caso de: una inyección intravenosa demasiado rápida. Pacientes con, por ejemplo, hipotensión arterial preexistente, hipovolemia o deshidratación, inestabilidad circulatoria o insuficiencia circulatoria incipiente (e.g. En pacientes con ataque al corazón o politraumatismo).

Pacientes con fiebre alta.

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

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto: Monografía-Inserto Versión 2.0 – CCDS V.7.0 LRC 22-jun-2018. Fecha de revisión: Enero de 2019
- Información para Prescribir: Monografía-Inserto Versión 2.0 – CCDS V.7.0 LRC 22-jun-2018. Fecha de revisión: Enero de 2019

Modificación de dosificación

Posología y forma de administración

En principio, se debe elegir la dosis más baja para controlar el dolor y la fiebre.

Este medicamento no debe utilizarse durante un período de tiempo prolongado o en dosis más altas sin una prescripción de un médico u odontólogo. En caso de uso a largo plazo, el recuento sanguíneo (incluido el conteo diferencial sanguíneo) debe ser monitoreado.

Dipirona sólo debe inyectarse por vía intravenosa o intramuscular profunda. El uso intraarterial accidental puede provocar necrosis en el área vascular distal. La solución debe calentarse a la temperatura corporal antes de la inyección.

En caso de administración parenteral debe disponerse de un equipo adecuado para el tratamiento de los casos raros de shock.

La causa más común de un descenso crítico en la presión arterial y el shock es la excesiva velocidad de inyección. Por lo tanto, la inyección intravenosa debe administrarse lentamente (no más de 1 mL por minuto) con el paciente en posición supina. Debe controlarse la tensión arterial, el ritmo cardíaco y la respiración. En base a la presunción de que el descenso de la presión arterial de tipo no alérgico es dependiente de la dosis, debe considerarse con especial precaución la administración parenteral de dosis únicas superiores a 1 g de metamizol.

Adultos y adolescentes mayores de 15 años:

Dosis única: 1 - 2 mL I.V. o I.M

Dosis diaria: hasta 10 mL.

Si es necesario, la dosis única puede incrementarse hasta 5 mL (correspondientes a 2,500 mg de metamizol sódico).

Lactantes y niños:

La siguiente pauta posológica para dosis única por vía intravenosa (excepto lactantes menores de un año) o por vía intramuscular debe usarse como una guía:

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Rango de edad en niños (peso corporal)	Volumen
13-14 años (46-53 kg)	0.8-1.8 mL
10-12 años (31-45)	0.5-1.5 mL
7-9 años (24-30 kg)	0.4-1.0 mL
4-6 años (6-23 kg)	0.3-0.8 mL
1-3 años (9-15 kg)	0.2-0.5 mL
Lactantes de 3-11 meses (5-8 kg)	0.1-0.2 mL

En niños menores a 1 año, Dipirona debe inyectarse exclusivamente por la vía intramuscular. En lactantes y niños, estas dosis únicas se pueden administrar hasta 4 veces al día. Dipirona no debe administrarse a niños menores de 3 meses.

Su uso en pediatría estará bajo la responsabilidad del especialista.

Dipirona ampollas se puede mezclar y/o diluir con solución de glucosa al 5%, solución salina al 0,9% o lactato de Riger. Debido a que estas mezclas permanecen estables durante corto tiempo, deben administrarse inmediatamente.

Debido a la posibilidad de incompatibilidades, Dipirona no debe ser mezclada con otros medicamentos en la misma jeringa.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada:

En estos pacientes debe disminuirse la dosis ya que la eliminación de los metabolitos de metamizol puede verse retrasada.

Insuficiencia hepática:

Dado que en casos de insuficiencia hepática la velocidad de eliminación disminuye, debe evitarse la administración repetida de dosis elevadas. En tratamientos de corta duración no es necesaria una reducción de la dosis. No se dispone de experiencia por lo que respecta a la posología en tratamientos prolongados.

Insuficiencia renal:

En pacientes con estado general debilitado y aclaramiento de creatinina alterado la dosis debe reducirse ya que la eliminación de los metabolitos de metamizol puede verse retrasada. Dado que en casos de insuficiencia renal la velocidad de eliminación disminuye, debe evitarse la administración repetida de dosis elevadas. En tratamientos de corta duración no es necesaria una reducción de la dosis. No se dispone de experiencia por lo que respecta a la posología en tratamientos prolongados.

Nuevas contraindicaciones

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a dipirona o a otras pirazonas o pirazolidinas (isopropilaminofenazona, propifenazona, fenazona o fenilbutazona), así como pacientes con hipersensibilidad a alguno de los excipientes. Esto incluye pacientes que han reaccionado, por ejemplo, con una agranulocitosis tras la utilización de alguna de estas sustancias.
- Pacientes con alteraciones de la función de la médula ósea (p.ej. después del tratamiento con agentes citostáticos) o enfermedades del sistema hematopoyético,
- Pacientes con síndrome conocido de asma por analgésicos o pacientes con intolerancia conocida a los analgésicos, del tipo urticaria-angioedema, es decir, pacientes con broncoespasmo u otras formas de reacción anafilactoide en respuesta a los salicilatos, paracetamol u otros analgésicos no narcóticos, como por ejemplo diclofenaco, ibuprofeno, indometacina o naproxeno.
- Pacientes con porfiria hepática intermitente aguda (riesgo de provocar un ataque de porfiria),
- Pacientes con deficiencia genética de glucosa 6-fosfato-deshidrogenasa (riesgo de hemólisis),
- Niños menores de 3 meses de edad o de menos de 5 kg de peso corporal, ya que no se dispone de experiencia sobre su utilización. En Niños entre 3 y 11 meses de edad, Dipirona no debe ser administrada por vía intravenosa.
- Embarazo.
- Lactancia.
- Dipirona no debe administrarse por vía parenteral en pacientes con hipotensión o hemodinamia inestable.
- Inyección intraarterial.
- Úlcera péptica.
- Insuficiencia hepática o renal grave

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

El uso intrahospitalario de dipirona requiere de programas institucionales de farmacovigilancia, con el objetivo de identificar y prevenir eventos adversos.

Uso pediátrico bajo responsabilidad del especialista.

No se recomienda el uso concomitante con otro AINE.

El medicamento no debe ser empleado por más de una semana. Debe justificarse el empleo de dipirona durante un periodo superior a una semana.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dipirona, derivado de la pirazolona, presenta riesgo de choque y agranulocitosis, que son raros pero que pueden poner en riesgo la vida.

Durante el tratamiento deberá hacerse control de cuadro hemático.

Situación de colapso circulatorio: Deberá realizarse un especial control clínico en pacientes con hipertensión, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, coronaria, renal o hepática. Úlcera gastrointestinal o hemorragia gastrointestinal reciente, asma crónica o historial de alergias múltiples a medicamentos, especialmente a salicilatos. A pesar de que se sospecha una baja reactividad cruzada entre derivados pirazolónicos de distintas familias, especialmente a salicilatos ya que puede provocar alergia cruzada, es aconsejable no reintroducir ninguno de estos fármacos en pacientes con historial alérgico a alguno de ellos, así como vigilar la administración de otros AINEs.

La agranulocitosis inducida por metamizol (Dipirona) es un accidente de origen inmunoalérgico que dura al menos una semana. Estas reacciones son muy raras, pueden ser graves, poner en peligro la vida, y pueden ser fatales. No son dosis dependientes y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento.

Cuando aparezcan signos clínicos de agranulocitosis o trombocitopenia, se debe interrumpir inmediatamente la administración de Dipirona y se debe controlar el recuento sanguíneo (incluyendo la fórmula leucocitaria). No se puede esperar a disponer de los resultados de las pruebas analíticas para interrumpir el tratamiento.

Pancitopenia

Debe advertirse a todos los pacientes que consulten a un médico inmediatamente si durante el tratamiento con Dipirona aparecen signos y síntomas que sugieran discrasia sanguínea (por ejemplo malestar general, infección, fiebre persistente, contusiones, sangrado o palidez). En caso de Pancitopenia, el tratamiento debe ser inmediatamente discontinuado y el recuento sanguíneo completo debe ser controlado hasta que se normalice.

Reacciones anafilácticas/anafilactoides

La probabilidad de presentar un shock anafiláctico es mayor en los pacientes predispuestos. Por lo tanto, cuando se utilice Dipirona en pacientes con asma o atopia, se requiere precaución especial.

Debe tenerse en cuenta, al escoger la vía de administración, que el riesgo de experimentar reacciones anafilácticas o anafilactoides con Dipirona es mayor cuando se utiliza la vía parenteral. El riesgo de reacciones anafilactoides potencialmente graves con Dipirona es claramente más elevado en pacientes con:

- Síndrome de asma por analgésicos o intolerancia a los analgésicos del tipo urticaria-angioedema

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- asma bronquial, especialmente en presencia de rinosinusitis y pólipos nasales-urticaria crónica
- intolerancia a colorantes (por ejemplo tartrazina) y/o conservantes (por ejemplo benzoatos)
- intolerancia al alcohol. Estos pacientes reaccionan incluso a pequeñas cantidades de bebidas alcohólicas con síntomas como estornudos, lagrimeo y eritema facial intenso. Una intolerancia al alcohol de este tipo puede indicar un síndrome de asma por analgésicos no diagnosticado hasta la fecha.

Se deberá tener especial precaución en caso de asma crónico debido a la posible aparición de broncoespasmo.

Los pacientes que muestran reacciones anafilácticas u otras reacciones inmunológicas a otras pirazolonas, pirazolidinas y otros analgésicos no narcóticos, también presentan un alto riesgo de reaccionar del mismo modo a Dipirona.

Reacciones aisladas de hipotensión

Dipirona puede provocar reacciones de hipotensión (ver sección 4.8). Estas reacciones pueden ser dependientes de la dosis y es más probable que se produzcan tras la administración parenteral que tras la administración enteral.

Para evitar reacciones de hipotensión graves:

- La administración intravenosa debe ser lenta.
- En pacientes con, por ejemplo, hipotensión arterial preexistente, hipovolemia o deshidratación, inestabilidad circulatoria o insuficiencia circulatoria incipiente (p. ej. en pacientes con ataque al corazón o politraumatismo) se debe tener precaución.
- Se debe tener precaución en pacientes con fiebre alta.

Por ello, en estos pacientes es esencial un diagnóstico preciso y una estrecha monitorización. Pueden ser necesarias medidas preventivas (p. ej. estabilización de la circulación) para reducir el riesgo de una reacción de hipotensión. La dipirona requiere una supervisión estrecha de los parámetros hemodinámicos cuando se usa en pacientes en los que debe evitarse por completo la caída de la presión arterial, como por ejemplo en pacientes con cardiopatía coronaria grave o con estenosis importante de los vasos sanguíneos cerebrales.

La Dipirona debe utilizarse bajo supervisión médica en pacientes con insuficiencia renal o hepática, ya que su tasa de eliminación es reducida.

La inyección intravenosa se debe administrar muy lentamente (no superar 1 ml por minuto).

Reacciones cutáneas graves

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante el tratamiento con metamizol se notificaron reacciones cutáneas potencialmente mortales, como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET). Si aparecen signos o síntomas de SSJ o de NET (tales como un exantema cutáneo con frecuencia progresivo con ampollas o lesiones en la mucosa) debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con Dipirona y no reanudarse nunca.

Debe informarse a los pacientes sobre los signos y síntomas que pueden alertar de la aparición de las reacciones cutáneas graves mencionadas, para que en caso de que aparezcan acudan a su médico y éste pueda monitorizar dichas lesiones, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas graves y broncoespasmo porque contiene metabisulfito de sodio.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por cada 2 mL de solución inyectable, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Nuevas reacciones adversas

Reacciones adversas

Trastornos cardiacos

Síndrome de Kounis

Trastornos del sistema inmunológico

Shock anafiláctico, reacciones anafilácticas/anafilactoides, que pueden ser graves y potencialmente mortales, a veces fatales.

Asma (en pacientes con síndrome asmático por analgésicos).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Erupción fija por medicamentos, prurito, rash, síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Lyell, urticaria-angioedema y eritema.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Anemia aplásica, pancitopenia y agranulocitosis (incluyendo casos mortales), leucopenia y trombocitopenia.

Los signos típicos de agranulocitosis incluyen lesiones inflamatorias de la mucosa (por ejemplo orofaríngea, anorrectal, genital), dolor de garganta, fiebre (incluso fiebre

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inesperadamente persistente o recurrente). Sin embargo, en los pacientes que reciben terapia antibiótica los signos típicos de agranulocitosis pueden ser mínimos.

Trastornos vasculares

Reacciones de hipotensión aisladas.

Las reacciones de hipotensión que se presentan durante o después de la administración pueden ser inducidas por fármacos y no van acompañadas de otros signos de reacciones anafilactoides y/o anafilácticas. Una reacción de este tipo puede ocasionar una disminución crítica de la presión arterial.

Trastornos renales y urinarios

Fallo renal agudo, en algunos casos con oliguria, anuria o proteinuria. Nefritis intersticial aguda.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Dolor y reacciones locales pueden ocurrir en el lugar de inyección. En algunas ocasiones puede incluir flebitis.

Trastornos gastrointestinales

Se ha reportado casos de hemorragia gastrointestinal.

Sistema nervioso central

Somnolencia, mareos y vértigo, se ha descrito también agitación, alucinaciones, euforia y delirio.

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Con los barbitúricos y la fenilbutazona se aprecia una reducción mutua de sus acciones.

Metamizol es potenciado por otros derivados pirazolónicos y por el PAS.

Metamizol a dosis altas potencia la acción de algunos depresores del SNC, como pueden ser algunos fármacos tricíclicos, diversos hipnóticos y clorpromazina.

Metamizol potencia la acción de los anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina), con riesgo de hemorragia. Por ello, es aconsejable aumentar el control de los pacientes bajo tratamiento con este tipo de fármacos.

Junto con alcohol pueden potenciarse los efectos de ambos.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Metotrexato

La administración concomitante de metamizol con metotrexato puede aumentar la toxicidad sanguínea de metotrexato especialmente en pacientes ancianos. Por lo tanto, debe evitarse esta combinación.

Ácido acetilsalicílico

Metamizol puede disminuir el efecto antiplaquetario del ácido acetilsalicílico si se administran de forma concomitante. Por lo tanto, la dipirona debe utilizarse con precaución en pacientes que están tomando dosis bajas de ácido acetilsalicílico como protección cardíaca.

Bupropión

Metamizol puede disminuir los niveles en sangre de bupropión. Por lo tanto, se requiere precaución si se administran metamizol y bupropión de forma concomitante.

Ciclosporina

Si se administra metamizol de forma concomitante con ciclosporina, los niveles en sangre de ciclosporina pueden reducirse y, por lo tanto, deberían ser monitorizados.

Interferencia con análisis de laboratorio

Se han notificado interferencias con pruebas de laboratorio que utilizan reacciones Trinder y similares (por ejemplo, pruebas para medir los niveles séricos de creatinina, triglicéridos, colesterol HDL y ácido úrico) en pacientes que usan metamizol (Dipirona).

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:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto: Monografía-Inserto Versión 2.0 – CCDS V.7.0 LRC 22-jun-2018. Fecha de revisión: Enero de 2019**
- **Información para Prescribir: Monografía-Inserto Versión 2.0 – CCDS V.7.0 LRC 22-jun-2018. Fecha de revisión: Enero de 2019**

Nueva dosificación

Posología y forma de administración

En principio, se debe elegir la dosis más baja para controlar el dolor y la fiebre.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Este medicamento no debe utilizarse durante un período de tiempo prolongado o en dosis más altas sin una prescripción de un médico u odontólogo. En caso de uso a largo plazo, el recuento sanguíneo (incluido el conteo diferencial sanguíneo) debe ser monitoreado.

Dipirona sólo debe inyectarse por vía intravenosa o intramuscular profunda. El uso intraarterial accidental puede provocar necrosis en el área vascular distal. La solución debe calentarse a la temperatura corporal antes de la inyección.

En caso de administración parenteral debe disponerse de un equipo adecuado para el tratamiento de los casos raros de shock.

La causa más común de un descenso crítico en la presión arterial y el shock es la excesiva velocidad de inyección. Por lo tanto, la inyección intravenosa debe administrarse lentamente (no más de 1 mL por minuto) con el paciente en posición supina. Debe controlarse la tensión arterial, el ritmo cardíaco y la respiración. En base a la presunción de que el descenso de la presión arterial de tipo no alérgico es dependiente de la dosis, debe considerarse con especial precaución la administración parenteral de dosis únicas superiores a 1 g de metamizol.

Adultos y adolescentes mayores de 15 años:

Dosis única: 1 - 2 mL I.V. o I.M

Dosis diaria: hasta 10 mL.

Si es necesario, la dosis única puede incrementarse hasta 5 mL (correspondientes a 2,500 mg de metamizol sódico).

Lactantes y niños:

La siguiente pauta posológica para dosis única por vía intravenosa (excepto lactantes menores de un año) o por vía intramuscular debe usarse como una guía:

Rango de edad en niños (peso corporal)	Volumen
13-14 años (46-53 kg)	0.8-1.8 mL
10-12 años (31-45)	0.5-1.5 mL
7-9 años (24-30 kg)	0.4-1.0 mL
4-6 años (6-23 kg)	0.3-0.8 mL
1-3 años (9-15 kg)	0.2-0.5 mL
Lactantes de 3-11 meses (5-8 kg)	0.1-0.2 mL

En niños menores a 1 año, Dipirona debe inyectarse exclusivamente por la vía intramuscular. En lactantes y niños, estas dosis únicas se pueden administrar hasta 4 veces al día. Dipirona no debe administrarse a niños menores de 3 meses.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Su uso en pediatría estará bajo la responsabilidad del especialista.

Dipirona ampollas se puede mezclar y/o diluir con solución de glucosa al 5%, solución salina al 0,9% o lactato de Ringer. Debido a que estas mezclas permanecen estables durante corto tiempo, deben administrarse inmediatamente.

Debido a la posibilidad de incompatibilidades, Dipirona no debe ser mezclada con otros medicamentos en la misma jeringa.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada:

En estos pacientes debe disminuirse la dosis ya que la eliminación de los metabolitos de metamizol puede verse retrasada.

Insuficiencia hepática:

Dado que en casos de insuficiencia hepática la velocidad de eliminación disminuye, debe evitarse la administración repetida de dosis elevadas. En tratamientos de corta duración no es necesaria una reducción de la dosis. No se dispone de experiencia por lo que respecta a la posología en tratamientos prolongados.

Insuficiencia renal:

En pacientes con estado general debilitado y aclaramiento de creatinina alterado la dosis debe reducirse ya que la eliminación de los metabolitos de metamizol puede verse retrasada.

Dado que en casos de insuficiencia renal la velocidad de eliminación disminuye, debe evitarse la administración repetida de dosis elevadas. En tratamientos de corta duración no es necesaria una reducción de la dosis. No se dispone de experiencia por lo que respecta a la posología en tratamientos prolongados.

Nuevas contraindicaciones

Contraindicaciones

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a dipirona o a otras pirazolonas o pirazolidinas (isopropilaminofenazona, propifenazona, fenazona o fenilbutazona), así como pacientes con hipersensibilidad a alguno de los excipientes. Esto incluye pacientes que han reaccionado, por ejemplo, con una agranulocitosis tras la utilización de alguna de estas sustancias.
- Pacientes con alteraciones de la función de la médula ósea (p.ej. después del tratamiento con agentes citostáticos) o enfermedades del sistema hematopoyético,
- Pacientes con síndrome conocido de asma por analgésicos o pacientes con intolerancia conocida a los analgésicos, del tipo urticaria-angioedema, es decir, pacientes con broncoespasmo u otras formas de reacción anafilactoide en

Acta No. 23 de 2019 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



respuesta a los salicilatos, paracetamol u otros analgésicos no narcóticos, como por ejemplo diclofenaco, ibuprofeno, indometacina o naproxeno.

- Pacientes con porfiria hepática intermitente aguda (riesgo de provocar un ataque de porfiria),
- Pacientes con deficiencia genética de glucosa 6-fosfato-deshidrogenasa (riesgo de hemólisis),
- Niños menores de 3 meses de edad o de menos de 5 kg de peso corporal, ya que no se dispone de experiencia sobre su utilización. En Niños entre 3 y 11 meses de edad, Dipirona no debe ser administrada por vía intravenosa.
- Embarazo.
- Lactancia.
- Dipirona no debe administrarse por vía parenteral en pacientes con hipotensión o hemodinamia inestable.
- Inyección intraarterial.
- Úlcera péptica.
- Insuficiencia hepática o renal grave

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

El uso intrahospitalario de dipirona requiere de programas institucionales de farmacovigilancia, con el objetivo de identificar y prevenir eventos adversos.

Uso pediátrico bajo responsabilidad del especialista.

No se recomienda el uso concomitante con otro AINE.

El medicamento no debe ser empleado por más de una semana. Debe justificarse el empleo de dipirona durante un periodo superior a una semana.

Dipirona, derivado de la pirazolona, presenta riesgo de choque y agranulocitosis, que son raros pero que pueden poner en riesgo la vida.

Durante el tratamiento deberá hacerse control de cuadro hemático.

Situación de colapso circulatorio: Deberá realizarse un especial control clínico en pacientes con hipertensión, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, coronaria, renal o hepática. Úlcera gastrointestinal o hemorragia gastrointestinal reciente, asma crónica o historial de alergias múltiples a medicamentos, especialmente a salicilatos. A pesar de que se sospecha una baja reactividad cruzada entre derivados pirazolónicos de distintas familias, especialmente a salicilatos ya que puede provocar alergia

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cruzada, es aconsejable no reintroducir ninguno de estos fármacos en pacientes con historial alérgico a alguno de ellos, así como vigilar la administración de otros AINEs.

La agranulocitosis inducida por metamizol (Dipirona) es un accidente de origen inmuno-alérgico que dura al menos una semana. Estas reacciones son muy raras, pueden ser graves, poner en peligro la vida, y pueden ser fatales. No son dosis dependientes y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento.

Cuando aparezcan signos clínicos de agranulocitosis o trombocitopenia, se debe interrumpir inmediatamente la administración de Dipirona y se debe controlar el recuento sanguíneo (incluyendo la fórmula leucocitaria). No se puede esperar a disponer de los resultados de las pruebas analíticas para interrumpir el tratamiento.

Pancitopenia

Debe advertirse a todos los pacientes que consulten a un médico inmediatamente si durante el tratamiento con Dipirona aparecen signos y síntomas que sugieran discrasia sanguínea (por ejemplo malestar general, infección, fiebre persistente, contusiones, sangrado o palidez).

En caso de Pancitopenia, el tratamiento debe ser inmediatamente discontinuado y el recuento sanguíneo completo debe ser controlado hasta que se normalice.

Reacciones anafilácticas/anafilactoides

La probabilidad de presentar un shock anafiláctico es mayor en los pacientes predispuestos. Por lo tanto, cuando se utilice Dipirona en pacientes con asma o atopia, se requiere precaución especial.

Debe tenerse en cuenta, al escoger la vía de administración, que el riesgo de experimentar reacciones anafilácticas o anafilactoides con Dipirona es mayor cuando se utiliza la vía parenteral. El riesgo de reacciones anafilactoides potencialmente graves con Dipirona es claramente más elevado en pacientes con:

- Síndrome de asma por analgésicos o intolerancia a los analgésicos del tipo urticaria-angioedema
- asma bronquial, especialmente en presencia de rinosinusitis y pólipos nasales-urticaria crónica
- intolerancia a colorantes (por ejemplo tartrazina) y/o conservantes (por ejemplo benzoatos)
- intolerancia al alcohol. Estos pacientes reaccionan incluso a pequeñas cantidades de bebidas alcohólicas con síntomas como estornudos, lagrimeo y eritema facial intenso. Una intolerancia al alcohol de este tipo puede indicar un síndrome de asma por analgésicos no diagnosticado hasta la fecha.

Se deberá tener especial precaución en caso de asma crónico debido a la posible aparición de broncoespasmo.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes que muestran reacciones anafilácticas u otras reacciones inmunológicas a otras pirazolonas, pirazolidinas y otros analgésicos no narcóticos, también presentan un alto riesgo de reaccionar del mismo modo a Dipirona.

Reacciones aisladas de hipotensión

Dipirona puede provocar reacciones de hipotensión (ver sección 4.8). Estas reacciones pueden ser dependientes de la dosis y es más probable que se produzcan tras la administración parenteral que tras la administración enteral.

Para evitar reacciones de hipotensión graves:

- La administración intravenosa debe ser lenta.
- En pacientes con, por ejemplo, hipotensión arterial preexistente, hipovolemia o deshidratación, inestabilidad circulatoria o insuficiencia circulatoria incipiente (p. ej. en pacientes con ataque al corazón o politraumatismo) se debe tener precaución.
- Se debe tener precaución en pacientes con fiebre alta.

Por ello, en estos pacientes es esencial un diagnóstico preciso y una estrecha monitorización. Pueden ser necesarias medidas preventivas (p. ej. estabilización de la circulación) para reducir el riesgo de una reacción de hipotensión. La dipirona requiere una supervisión estrecha de los parámetros hemodinámicos cuando se usa en pacientes en los que debe evitarse por completo la caída de la presión arterial, como por ejemplo en pacientes con cardiopatía coronaria grave o con estenosis importante de los vasos sanguíneos cerebrales.

La Dipirona debe utilizarse bajo supervisión médica en pacientes con insuficiencia renal o hepática, ya que su tasa de eliminación es reducida.

La inyección intravenosa se debe administrar muy lentamente (no superar 1 ml por minuto).

Reacciones cutáneas graves

Durante el tratamiento con metamizol se notificaron reacciones cutáneas potencialmente mortales, como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET). Si aparecen signos o síntomas de SSJ o de NET (tales como un exantema cutáneo con frecuencia progresivo con ampollas o lesiones en la mucosa) debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con Dipirona y no reanudarse nunca.

Debe informarse a los pacientes sobre los signos y síntomas que pueden alertar de la aparición de las reacciones cutáneas graves mencionadas, para que en caso de que aparezcan acudan a su médico y éste pueda monitorizar dichas lesiones, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Advertencias sobre excipientes

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas graves y broncoespasmo porque contiene metabisulfito de sodio.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por cada 2 mL de solución inyectable, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Nuevas reacciones adversas

Reacciones adversas

Trastornos cardiacos

Síndrome de Kounis

Trastornos del sistema inmunológico

Shock anafiláctico, reacciones anafilácticas/anafilactoides, que pueden ser graves y potencialmente mortales, a veces fatales.

Asma (en pacientes con síndrome asmático por analgésicos).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Erupción fija por medicamentos, prurito, rash, síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Lyell, urticaria-angioedema y eritema.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Anemia aplásica, pancitopenia y agranulocitosis (incluyendo casos mortales), leucopenia y trombocitopenia.

Los signos típicos de agranulocitosis incluyen lesiones inflamatorias de la mucosa (por ejemplo orofaríngea, anorrectal, genital), dolor de garganta, fiebre (incluso fiebre inesperadamente persistente o recurrente). Sin embargo, en los pacientes que reciben terapia antibiótica los signos típicos de agranulocitosis pueden ser mínimos.

Trastornos vasculares

Reacciones de hipotensión aisladas.

Las reacciones de hipotensión que se presentan durante o después de la administración pueden ser inducidas por fármacos y no van acompañadas de otros signos de reacciones anafilactoides y/o anafilácticas. Una reacción de este tipo puede ocasionar una disminución crítica de la presión arterial.

Trastornos renales y urinarios

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fallo renal agudo, en algunos casos con oliguria, anuria o proteinuria. Nefritis intersticial aguda.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Dolor y reacciones locales pueden ocurrir en el lugar de inyección. En algunas ocasiones puede incluir flebitis.

Trastornos gastrointestinales

Se ha reportado casos de hemorragia gastrointestinal.

Sistema nervioso central

Somnolencia, mareos y vértigo, se ha descrito también agitación, alucinaciones, euforia y delirio.

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Con los barbitúricos y la fenilbutazona se aprecia una reducción mutua de sus acciones.

Metamizol es potenciado por otros derivados pirazolónicos y por el PAS.

Metamizol a dosis altas potencia la acción de algunos depresores del SNC, como pueden ser algunos fármacos tricíclicos, diversos hipnóticos y clorpromazina.

Metamizol potencia la acción de los anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina), con riesgo de hemorragia. Por ello, es aconsejable aumentar el control de los pacientes bajo tratamiento con este tipo de fármacos.

Junto con alcohol pueden potenciarse los efectos de ambos.

Metotrexato

La administración concomitante de metamizol con metotrexato puede aumentar la toxicidad sanguínea de metotrexato especialmente en pacientes ancianos. Por lo tanto, debe evitarse esta combinación.

Ácido acetilsalicílico

Metamizol puede disminuir el efecto antiplaquetario del ácido acetilsalicílico si se administran de forma concomitante. Por lo tanto, la dipirona debe utilizarse con precaución en pacientes que están tomando dosis bajas de ácido acetilsalicílico como protección cardíaca.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Bupropión

Metamizol puede disminuir los niveles en sangre de bupropión. Por lo tanto, se requiere precaución si se administran metamizol y bupropión de forma concomitante.

Ciclosporina

Si se administra metamizol de forma concomitante con ciclosporina, los niveles en sangre de ciclosporina pueden reducirse y, por lo tanto, deberían ser monitorizados.

Interferencia con análisis de laboratorio

Se han notificado interferencias con pruebas de laboratorio que utilizan reacciones Trinder y similares (por ejemplo, pruebas para medir los niveles séricos de creatinina, triglicéridos, colesterol HDL y ácido úrico) en pacientes que usan metamizol (Dipirona).

3.1.9.22. MUCINEX® TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20030785
Radicado : 20191104214
Fecha : 04/06/2019
Interesado : RB (Health) Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 600 mg de Guaifenesina

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: Expectorante

Contraindicaciones:

No tomar este producto para la tos persistente o crónica, tales como en fumadores, asmáticos, bronquitis y enfisema o cuando la tos es acompañada de excesiva flema o moco; solamente si el médico lo recomienda. durante el embarazo y la lactancia, consultar al médico. Mantenga el medicamento lejos del alcance de los niños. Niños menores de doce años advertencias: la tos persistente puede ser un signo de condiciones serias. Si la tos persiste por más de una semana, tiende a recurrir o es acompañada de fiebre, brote o persistente cefalea, consultar al médico. Solicitud: el interesado solicita a la sala especializada

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. 23 de 2019 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
- Información para prescribir

Nueva dosificación

La duración del tratamiento debe estar limitada a un máximo de 3 días. El paciente debe consultar al doctor si los síntomas persisten o empeoran, o si el producto es requerido por más de 3 días.

Población pediátrica:

- Niños de 12 años hacia arriba: 1 o 2 tabletas cada 12 horas. No más de 4 tabletas en 24 horas.
- Niños menores de 12 años: Contraindicado.

Población adulta:

1 o 2 tabletas cada 12 horas. No más de 4 tabletas en 24 horas.

Población mayor:

No se requiere ajuste de dosis

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad a la guaifenesina o a algún otro de los excipientes listados en el producto.
No usar en niños menores de 12 años

Nuevas precauciones o advertencias

- Consultar al médico si está sufriendo de tos crónica o asma.
- Usar con precaución en pacientes con daño renal.
- No recomendado para su uso concomitante con supresores de la tos.
- No tomar si está embarazada o lactando a menos que sea recomendado por un profesional de la salud.
- Usar con precaución en pacientes que padecen de porfiria

Nuevas reacciones adversas

Los eventos adversos asociados con guaifenesina se mencionan abajo, tabulados por sistema, órgano, clase y frecuencia. Las frecuencias están definidas así:

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Muy común: ($\geq 1/10$); común: ($\geq 1/100$ y $< 1/10$); no común: ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$); raro: ($\geq 1/10000$ y $< 1/1000$); muy raro: ($< 1/10000$); desconocido: (no puede ser estimado con los datos disponibles).

Para cada grupo de frecuencia, los eventos adversos son presentados en orden de seriedad decreciente:

Sistema Órgano Clase	Frecuencia	Eventos Adversos
Desordenes del sistema inmune	Desconocido	Hipersensibilidad
Desordenes gastrointestinales	Desconocido	Malestar abdominal, náuseas, vómitos, diarrea.

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:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**

Nueva dosificación

La duración del tratamiento debe estar limitada a un máximo de 3 días. El paciente debe consultar al doctor si los síntomas persisten o empeoran, o si el producto es requerido por más de 3 días.

Población pediátrica:

- Niños de 12 años hacia arriba: 1 o 2 tabletas cada 12 horas. No más de 4 tabletas en 24 horas.
- Niños menores de 12 años: Contraindicado.

Población adulta:

1 o 2 tabletas cada 12 horas. No más de 4 tabletas en 24 horas.

Población mayor:

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se requiere ajuste de dosis

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad a la guaifenesina o a algún otro de los excipientes listados en el producto.

No usar en niños menores de 12 años

Nuevas precauciones o advertencias

- Consultar al médico si está sufriendo de tos crónica o asma.
- Usar con precaución en pacientes con daño renal.
- No recomendado para su uso concomitante con supresores de la tos.
- No tomar si está embarazada o lactando a menos que sea recomendado por un profesional de la salud.
- Usar con precaución en pacientes que padecen de porfiria

Nuevas reacciones adversas

Los eventos adversos asociados con guaifenesina se mencionan abajo, tabulados por sistema, órgano, clase y frecuencia. Las frecuencias están definidas así:

Muy común: ($\geq 1/10$); común: ($\geq 1/100$ y $< 1/10$); no común: ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$); raro: ($\geq 1/10000$ y $< 1/1000$); muy raro: ($< 1/10000$); desconocido: (no puede ser estimado con los datos disponibles).

Para cada grupo de frecuencia, los eventos adversos son presentados en orden de seriedad decreciente:

Sistema Órgano Clase	Frecuencia	Eventos Adversos
Desordenes del sistema inmune	Desconocido	Hipersensibilidad
Desordenes gastrointestinales	Desconocido	Malestar abdominal, náuseas, vómitos, diarrea.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe allegar la información para prescribir para su evaluación.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**3.1.9.23. NESINA® MET 12.5 MG / 1000 MG
NESINA® MET 12.5 MG / 500 MG**

Expediente : 20069284 / 20055933
Radicado : 20191095654 / 20191095655
Fecha : 22/05/2019
Interesado : Takeda S.A.S.

Composición:

- Cada Tableta contiene 12.5mg de Alogliptina y 1000mg de Metformina Clorhidrato
- Cada Tableta contiene 12.5mg de Alogliptina y 500mg de Metformina Clorhidrato

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Nesina® met está indicado como medicamento adyuvante a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 en los siguientes escenarios clínicos, en los casos en que el tratamiento con alogliptina y metformina es apropiado:

- En pacientes con diabetes tipo 2 con control glucémico inadecuado con metformina.
- Terapia agregada de alogliptina con control glucémico inadecuado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 mal controlados con la combinación de metformina y tiazolidinediona.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a cualquiera de sus componentes. Pacientes con insuficiencia renal (niveles sericos de creatinina .1.5 mg / dl en hombre, .1.4 mg / dl en mujeres o con una depuracion de creatinina anormal. Acidosis metabolica aguda o cronica, incluyendo cetoacidosis diabetica.

Precauciones y advertencias:

El uso de este producto puede asociarse con artralgia.

Alogliptina:

Pancreatitis aguda: se han reportado eventos posteriores a la comercialización, de pancreatitis aguda debido al uso de alogliptina y se han asociado con otros inhibidores de la dpp-4. Después de iniciar la administración de nesina® met, los pacientes deben someterse a una observación cuidadosa para detectar signos y síntomas de pancreatitis. Si se sospecha

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de pancreatitis, debe interrumpirse de inmediato la administración de nesina® met e iniciarse el manejo apropiado.

Contacte a su médico antes de empezar el tratamiento si ha padecido enfermedades pancreáticas previas, cálculos biliares, alcoholismo o elevación de triglicéridos, ya que estos pueden ser factores desencadenantes de pancreatitis.

Si presenta un dolor intenso en el abdomen que no desaparece, suspenda el tratamiento y consulte inmediatamente a un servicio médico. El dolor puede irradiarse del estómago o abdomen hacia la espalda y estar acompañado o no de vomito. Estos pueden ser síntomas de pancreatitis.

Nesina® met no debe ser utilizado en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética, ya que no sería eficaz en estos.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de interacciones
- Inserto CCDS Version 3.0
- Información para prescribir CCDS Version 3.0

Nueva dosificación / grupo etario:

Dosificación

Se administran 12.5/500 mg, o 12.5/1000 mg de alogliptina/clorhidrato de metformina por vía oral, dos veces al día con los alimentos y no se debe separar antes de tragarlos.

Resumen de observaciones especiales para la posología en poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada son más propensos a tener disminución de la función renal. Se recomienda el control inicial y cuidadoso de la función renal (depuración de creatinina) en los ancianos.

Pacientes pediátricos

No se han establecido la seguridad y la eficacia de NESINA MET en pacientes pediátricos.

Insuficiencia renal

NESINA MET esta contraindicado en pacientes con depuramiento de creatinina (CrCl) debajo de 30 mL/min o con una tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) debajo de 30 mL/min/1.73m².

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

No se recomienda NESINA MET en pacientes con un depuramiento de creatinina de entre 30 y 60 mL/min o con una tasa de filtración glomerular estimada de entre 30 y 60 mL/min/1.73m² debido a que estos pacientes requieren una dosis diaria más baja de alogliptina que la disponible en la combinación fija de NESINA MET.

Insuficiencia hepática

No debe iniciarse si existe enfermedad hepática activa o aumento de las transaminasas (ALT superior a 2.5 veces el límite superior de lo normal)

Nuevas contraindicaciones:

Este producto está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la alogliptina, el clorhidrato de metformina, o a cualquiera de sus componentes.

Además, debido al componente del clorhidrato de metformina, NESINA MET está contraindicado en pacientes con las siguientes condiciones:

Contraindicado en pacientes con insuficiencia renal severa (CrCl debajo de 30 mL/min o una eGFR debajo de 30 mL/min/1.73m²)

Cetoacidosis diabética, coma diabético o pre-coma

Nuevas precauciones y advertencias:

Alogliptina

Insuficiencia Renal

No se recomienda el uso de NESINA MET en pacientes con un CrCl de entre 30 y 60 mL/min o una eGFR de entre 30 y 60 mL/min/1.73m² debido a que estos pacientes requieren una dosis diaria más baja de alogliptina que la disponible en la combinación fija de NESINA MET. La función renal debe evaluarse antes de iniciar el tratamiento con NESINA MET y al menos una vez al año. En pacientes con mayor riesgo de mayor progresión de la insuficiencia renal y en los ancianos, la función renal debe evaluarse con mayor frecuencia.

Pancreatitis aguda

Se han informado eventos posteriores a la comercialización de pancreatitis aguda para la alogliptina y se han asociado con otros inhibidores DPP-4. Después del inicio con la alogliptina, se debe observar cuidadosamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de pancreatitis. Si se sospecha pancreatitis, se debe suspender NESINA MET de inmediato y se debe iniciar el manejo adecuado.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han informado eventos posteriores a la comercialización de reacciones de hipersensibilidad graves en pacientes tratados con alogliptina, tales como angioedema y reacciones cutáneas adversas graves, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson, y se han asociado con otros inhibidores DPP-4. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad grave, se debe interrumpir NESINA MET.

Acta No. 23 de 2019 SEM

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



Efectos hepáticos

Se han recibido informes posteriores a la comercialización de disfunción hepática, incluyendo fallo hepático. Se debe observar de cerca a los pacientes para detectar posibles anomalías hepáticas. Mida las pruebas hepáticas con prontitud en pacientes que informen síntomas que puedan indicar daño hepático. Si se encuentra una anomalía y no se ha establecido una etiología alternativa, considere la suspensión de NESINA MET

Hipoglucemia

La insulina y los secretagogos de insulina, como las sulfonilureas, son conocidos por causar hipoglucemia. Por lo tanto, se pudiera requerir una dosis más baja de insulina o secretagogos de insulina para reducir al mínimo el riesgo de hipoglucemia cuando se usa en combinación con NESINA MET

Falla cardiaca

- Riesgo de desarrollar o empeorar la falla cardiaca
- Se recomienda señalar como advertencia la suspensión del medicamento en caso de presentar signos de falla cardíaca como: ahogo, edemas, dolor torácico, aumento de peso y desaliento

Clorhidrato de metformina

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero grave y potencialmente fatal, que puede ocurrir debido a la acumulación de metformina. Los casos notificados se han producido principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal aguda o empeoramiento agudo de la función renal. La incidencia de acidosis láctica puede y debe reducirse mediante la evaluación de otros factores de riesgo asociados, tales como la ingesta excesiva de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier condición asociada con la hipoxia. En particular, los pacientes de edad avanzada tienen una tendencia a tener disminución de la función renal; por lo tanto, el tratamiento de las personas mayores debe ir acompañado de un monitoreo cuidadoso de la función renal (depuración de creatinina). Si se sospecha acidosis renal, se debe interrumpir el tratamiento con NESINA MET.

La acidosis láctica es una emergencia médica y debe tratarse en un hospital. Cuando la acidosis láctica fue provocada por la metformina, los niveles plasmáticos del fármaco tuvieron generalmente un exceso de 5 mcg/ml.

Función renal

Se sabe que la metformina se excreta principalmente por el riñón, y el riesgo de acumulación de metformina y de acidosis láctica aumenta con el grado de deterioro de la función renal. Por tanto, los pacientes con insuficiencia renal severa (CrCl debajo de 30 mL/min o una eGFR debajo de 30 mL/min/1.73m²) no deben de utilizar NESINA MET.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La función renal debe evaluarse antes de iniciar el tratamiento con NESINA MET y al menos una vez al año. En pacientes con mayor riesgo de mayor progresión de la insuficiencia renal y en los ancianos, la función renal debe evaluarse con mayor frecuencia.

Nuevas interacciones:

Clorhidrato de alogliptina y metformina

La coadministración de alogliptina de 100 mg una vez al día con clorhidrato de metformina clorhidrato de 1000 mg dos veces al día durante 6 días, no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética de la alogliptina o la metformina.

No se han realizado estudios farmacocinéticos específicos de la interacción medicamentosa con la alogliptina/clorhidrato de metformina, aunque este tipo de estudios se han realizado con los componentes individuales.

Alogliptina

No se observaron interacciones medicamentosas significativas.

La alogliptina se excreta principalmente por vía renal. El metabolismo relacionado con P450 del citocromo (CYP) es insignificante. No se observaron interacciones entre medicamentos significativas con los sustratos de CYP o los inhibidores que se sometieron a prueba, ni con los medicamentos excretados por vía renal.

Efectos de otros medicamentos sobre la alogliptina

Los resultados de los estudios de interacción clínica también demuestran que no hay efectos clínicamente relevantes del gemfibrozilo (un inhibidor de CYP2C8/9), el fluconazol (un inhibidor de CYP2C9), el ketoconazol (un inhibidor de CYP3A4), la ciclosporina (un inhibidor de glicoproteína), la voglibosa (un inhibidor de la alfa glucosidasa), la digoxina, la metformina, la cimetidina, la pioglitazona o la atorvastatina sobre la farmacocinética de la alogliptina.

Efectos de la alogliptina sobre otros medicamentos

Los estudios *in vitro* sugieren que la alogliptina no inhibe ni induce las isoformas CYP450 en las concentraciones que se alcanzan con la dosis recomendada de 25 mg de alogliptina. En estudios *in vitro*, se encontró que la alogliptina no era ni un sustrato, ni un inhibidor de los transportadores clave asociados con la disposición del fármaco en el riñón: transportador-1 de aniones orgánicos, transportador-3 de aniones orgánicos o transportador-2 de cationes orgánicos (OCT2). Además, los datos clínicos no sugieren la interacción con los inhibidores o sustratos de la glucoproteína-p.

En los estudios clínicos, la alogliptina no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la cafeína, (R)-warfarina, pioglitazona, gliburida, tolbutamida, (S)-warfarina, dextrometorfano, atorvastatina, midazolam, un anticonceptivo oral (noretindrona y etinil estradiol), digoxina, fexofenadina, metformina, o cimetidina, proporcionando así

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



evidencia *in vivo* de una baja propensión a causar interacciones con los sustratos de CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, glicoproteína-p y OCT2.

En sujetos sanos, la alogliptina no tuvo efecto sobre el tiempo de la protrombina o el Índice Internacional Normalizado cuando se administra de forma concomitante con la warfarina.

Combinación con otros medicamentos antidiabéticos

Los resultados de los estudios con metformina, pioglitazona (tiazolidinedionas), voglibosa (inhibidor de la alfa-glucosidasa) y gliburida (sulfonilurea), no han mostrado interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes.

Clorhidrato de metformina

Acidosis láctica

La acidosis láctica se puede producir cuando se administra con agentes de contraste yodados o alcohol.

Inhibidores de la anhidrasa carbónica

El topiramato u otros inhibidores de la anhidrasa carbónica (por ejemplo, zonisamida, acetazolamida o diclorfenamida) disminuyen con frecuencia el bicarbonato sérico e inducen una acidosis metabólica hiperclorémica, de breco no aniónica. El uso concomitante de estos fármacos puede provocar acidosis metabólica. Utilice estos fármacos con precaución en pacientes tratados con metformina, ya que puede aumentar el riesgo de acidosis láctica.

Fármacos catiónicos

Los fármacos catiónicos (por ejemplo, amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtereno, trimetoprima, o vancomicina) que se eliminan por secreción tubular renal, teóricamente tienen el potencial para la interacción con metformina al competir por sistemas de transporte tubular renal comunes.

Aunque tales interacciones siguen siendo teóricas (excepto por la cimetidina), se recomienda el seguimiento cuidadoso y el ajuste en la dosis en pacientes que están tomando medicamentos catiónicos que se excretan a través del sistema de secreción tubular renal proximal.

Uso de la metformina con otros fármacos

Se puede presentar pérdida del control glucémico cuando se administra con diuréticos, corticosteroides o simpaticomiméticos.

Ciertos fármacos tienden a producir hiperglucemia y pueden conducir a la pérdida del control de la glucemia. Estos fármacos incluyen las tiazidas y otros diuréticos, corticosteroides, fenotiazinas, productos tiroideos, estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, fármacos que bloquean los canales de calcio e isoniazida. Cuando se administran estos fármacos, se debe observar de cerca al paciente por posible

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pérdida de control de glucosa en sangre. Cuando se retiren esos fármacos, se debe observar de cerca al paciente por posible hipoglucemia

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de interacciones

Nueva dosificación / grupo etario:

Dosificación

Se administran 12.5/500 mg, o 12.5/1000 mg de alogliptina/clorhidrato de metformina por vía oral, dos veces al día con los alimentos y no se debe separar antes de tragarlos.

Resumen de observaciones especiales para la posología en poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada son más propensos a tener disminución de la función renal. Se recomienda el control inicial y cuidadoso de la función renal (depuración de creatinina) en los ancianos.

Pacientes pediátricos

No se han establecido la seguridad y la eficacia de NESINA MET en pacientes pediátricos.

Insuficiencia renal

NESINA MET está contraindicado en pacientes con depuramiento de creatinina (CrCl) debajo de 30 mL/min o con una tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) debajo de 30 mL/min/1.73m².

No se recomienda NESINA MET en pacientes con un depuramiento de creatinina de entre 30 y 60 mL/min o con una tasa de filtración glomerular estimada de entre 30 y 60 mL/min/1.73m² debido a que estos pacientes requieren una dosis diaria más baja de alogliptina que la disponible en la combinación fija de NESINA MET.

Insuficiencia hepática

No debe iniciarse si existe enfermedad hepática activa o aumento de las transaminasas (ALT superior a 2.5 veces el límite superior de lo normal)

Nuevas contraindicaciones:

Este producto está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la alogliptina, el clorhidrato de metformina, o a cualquiera de sus componentes.

Además, debido al componente del clorhidrato de metformina, NESINA MET está contraindicado en pacientes con las siguientes condiciones:

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Contraindicado en pacientes con insuficiencia renal severa (CrCl debajo de 30 mL/min o una eGFR debajo de 30 mL/min/1.73m²)

Cetoacidosis diabética, coma diabético o pre-coma

Nuevas precauciones y advertencias:

Alogliptina

Insuficiencia Renal

No se recomienda el uso de NESINA MET en pacientes con un CrCl de entre 30 y 60 mL/min o una eGFR de entre 30 y 60 mL/min/1.73m² debido a que estos pacientes requieren una dosis diaria más baja de alogliptina que la disponible en la combinación fija de NESINA MET. La función renal debe evaluarse antes de iniciar el tratamiento con NESINA MET y al menos una vez al año. En pacientes con mayor riesgo de mayor progresión de la insuficiencia renal y en los ancianos, la función renal debe evaluarse con mayor frecuencia.

Pancreatitis aguda

Se han informado eventos posteriores a la comercialización de pancreatitis aguda para la alogliptina y se han asociado con otros inhibidores DPP-4. Después del inicio con la alogliptina, se debe observar cuidadosamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de pancreatitis. Si se sospecha pancreatitis, se debe suspender NESINA MET de inmediato y se debe iniciar el manejo adecuado.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han informado eventos posteriores a la comercialización de reacciones de hipersensibilidad graves en pacientes tratados con alogliptina, tales como angioedema y reacciones cutáneas adversas graves, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson, y se han asociado con otros inhibidores DPP-4. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad grave, se debe interrumpir NESINA MET.

Efectos hepáticos

Se han recibido informes posteriores a la comercialización de disfunción hepática, incluyendo fallo hepático. Se debe observar de cerca a los pacientes para detectar posibles anomalías hepáticas. Mida las pruebas hepáticas con prontitud en pacientes que informen síntomas que puedan indicar daño hepático. Si se encuentra una anomalía y no se ha establecido una etiología alternativa, considere la suspensión de NESINA MET.

Hipoglucemia

La insulina y los secretagogos de insulina, como las sulfonilureas, son conocidos por causar hipoglucemia. Por lo tanto, se pudiera requerir una dosis más baja de insulina o

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



secretagogos de insulina para reducir al mínimo el riesgo de hipoglucemia cuando se usa en combinación con NESINA MET

Falla cardíaca

- **Riesgo de desarrollar o empeorar la falla cardíaca**
- **Se recomienda señalar como advertencia la suspensión del medicamento en caso de presentar signos de falla cardíaca como: ahogo, edemas, dolor torácico, aumento de peso y desaliento**

Clorhidrato de metformina

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero grave y potencialmente fatal, que puede ocurrir debido a la acumulación de metformina. Los casos notificados se han producido principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal aguda o empeoramiento agudo de la función renal. La incidencia de acidosis láctica puede y debe reducirse mediante la evaluación de otros factores de riesgo asociados, tales como la ingesta excesiva de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier condición asociada con la hipoxia. En particular, los pacientes de edad avanzada tienen una tendencia a tener disminución de la función renal; por lo tanto, el tratamiento de las personas mayores debe ir acompañado de un monitoreo cuidadoso de la función renal (depuración de creatinina). Si se sospecha acidosis renal, se debe interrumpir el tratamiento con NESINA MET.

La acidosis láctica es una emergencia médica y debe tratarse en un hospital. Cuando la acidosis láctica fue provocada por la metformina, los niveles plasmáticos del fármaco tuvieron generalmente un exceso de 5 mcg/ml.

Función renal

Se sabe que la metformina se excreta principalmente por el riñón, y el riesgo de acumulación de metformina y de acidosis láctica aumenta con el grado de deterioro de la función renal. Por tanto, los pacientes con insuficiencia renal severa (CrCl debajo de 30 mL/min o una eGFR debajo de 30 mL/min/1.73m²) no deben de utilizar NESINA MET.

La función renal debe evaluarse antes de iniciar el tratamiento con NESINA MET y al menos una vez al año. En pacientes con mayor riesgo de mayor progresión de la insuficiencia renal y en los ancianos, la función renal debe evaluarse con mayor frecuencia.

Nuevas interacciones:

Clorhidrato de alogliptina y metformina

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La coadministración de alogliptina de 100 mg una vez al día con clorhidrato de metformina clorhidrato de 1000 mg dos veces al día durante 6 días, no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética de la alogliptina o la metformina.

No se han realizado estudios farmacocinéticos específicos de la interacción medicamentosa con la alogliptina/clorhidrato de metformina, aunque este tipo de estudios se han realizado con los componentes individuales.

Alogliptina

No se observaron interacciones medicamentosas significativas.

La alogliptina se excreta principalmente por vía renal. El metabolismo relacionado con P450 del citocromo (CYP) es insignificante. No se observaron interacciones entre medicamentos significativas con los sustratos de CYP o los inhibidores que se sometieron a prueba, ni con los medicamentos excretados por vía renal.

Efectos de otros medicamentos sobre la alogliptina

Los resultados de los estudios de interacción clínica también demuestran que no hay efectos clínicamente relevantes del gemfibrozilo (un inhibidor de CYP2C8/9), el fluconazol (un inhibidor de CYP2C9), el ketoconazol (un inhibidor de CYP3A4), la ciclosporina (un inhibidor de glicoproteína), la voglibosa (un inhibidor de la alfa glucosidasa), la digoxina, la metformina, la cimetidina, la pioglitazona o la atorvastatina sobre la farmacocinética de la alogliptina.

Efectos de la alogliptina sobre otros medicamentos

Los estudios in vitro sugieren que la alogliptina no inhibe ni induce las isoformas CYP450 en las concentraciones que se alcanzan con la dosis recomendada de 25 mg de alogliptina. En estudios *in vitro*, se encontró que la alogliptina no era ni un sustrato, ni un inhibidor de los transportadores clave asociados con la disposición del fármaco en el riñón: transportador-1 de aniones orgánicos, transportador-3 de aniones orgánicos o transportador-2 de cationes orgánicos (OCT2). Además, los datos clínicos no sugieren la interacción con los inhibidores o sustratos de la glicoproteína-p.

En los estudios clínicos, la alogliptina no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la cafeína, (R)-warfarina, pioglitazona, gliburida, tolbutamida, (S)-warfarina, dextrometorfano, atorvastatina, midazolam, un anticonceptivo oral (noretindrona y etinil estradiol), digoxina, fexofenadina, metformina, o cimetidina, proporcionando así evidencia *in vivo* de una baja propensión a causar interacciones con los sustratos de CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, glicoproteína-p y OCT2.

En sujetos sanos, la alogliptina no tuvo efecto sobre el tiempo de la protrombina o el Índice Internacional Normalizado cuando se administra de forma concomitante con la warfarina.

Combinación con otros medicamentos antidiabéticos

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los resultados de los estudios con metformina, pioglitazona (tiazolidinedionas), voglibosa (inhibidor de la alfa-glucosidasa) y gliburida (sulfonilurea), no han mostrado interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes.

Clorhidrato de metformina

Acidosis láctica

La acidosis láctica se puede producir cuando se administra con agentes de contraste yodados o alcohol.

Inhibidores de la anhidrasa carbónica

El topiramato u otros inhibidores de la anhidrasa carbónica (por ejemplo, zonisamida, acetazolamida o diclorfenamida) disminuyen con frecuencia el bicarbonato sérico e inducen una acidosis metabólica hiperclorémica, de breco no aniónica. El uso concomitante de estos fármacos puede provocar acidosis metabólica. Utilice estos fármacos con precaución en pacientes tratados con metformina, ya que puede aumentar el riesgo de acidosis láctica.

Fármacos catiónicos

Los fármacos catiónicos (por ejemplo, amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtereno, trimetoprima, o vancomicina) que se eliminan por secreción tubular renal, teóricamente tienen el potencial para la interacción con metformina al competir por sistemas de transporte tubular renal comunes.

Aunque tales interacciones siguen siendo teóricas (excepto por la cimetidina), se recomienda el seguimiento cuidadoso y el ajuste en la dosis en pacientes que están tomando medicamentos catiónicos que se excretan a través del sistema de secreción tubular renal proximal.

Uso de la metformina con otros fármacos

Se puede presentar pérdida del control glucémico cuando se administra con diuréticos, corticosteroides o simpaticomiméticos.

Ciertos fármacos tienden a producir hiperglucemia y pueden conducir a la pérdida del control de la glucemia. Estos fármacos incluyen las tiazidas y otros diuréticos, corticosteroides, fenotiazinas, productos tiroideos, estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, fármacos que bloquean los canales de calcio e isoniazida. Cuando se administran estos fármacos, se debe observar de cerca al paciente por posible pérdida de control de glucosa en sangre. Cuando se retiren esos fármacos, se debe observar de cerca al paciente por posible hipoglucemia

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

En cuanto al cuadro de clasificación y condición incluido en la indicación la sala considera que puede ser un factor de confusión por lo tanto la sala recomienda mantener las indicaciones aprobadas en el registro sanitario

Adicionalmente, el inserto y la información para prescribir deben ajustarse a las indicaciones del aprobadas en el registro sanitario

3.1.9.24. TRAMADOL INYECTABLE X 50 MG/ML

Expediente : 53285
Radicado : 20191099243
Fecha : 27/05/2019
Interesado : Genfar S.A.

Composición: Cada ampolla de 1 mL contiene 50 mg de Tramadol Clorhidrato

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:
Analgésico moderadamente narcótico.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento y a los analgésicos moderadamente narcóticos de acción central, embarazo y lactancia, pacientes con trastornos renales, hepáticos o shock, depresión respiratoria, cianosis, asma bronquial, menores de 18 años. No administrar conjuntamente con inhibidores de la monoamino oxidasa o que los hayan tomado durante los últimos 14 días. En situaciones de intoxicaciones agudas por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros psicotrópicos. En pacientes con epilepsia que no esté controlada con tratamiento. para el tratamiento del síndrome de abstinencia a opioides. Evítese ejecutar actividades que requieren ánimo vigilante. Contiene alcohol bencílico, por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Tramadol solo puede ser administrado con precaución especial en pacientes con dependencia a opioides que presenten traumatismo craneoencefálico, shock, nivel de consciencia disminuido de origen desconocido, trastornos en el centro respiratorio o de la función respiratoria, o con presión intracraneal elevada. en pacientes especialmente sensibles a opioides, el medicamento sólo debe administrarse con precaución. debe administrarse con la mayor precaución en pacientes con depresión respiratoria, o si se está administrando concomitantemente con algún medicamento depresor del SNC, o si se superan de forma

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



significativa las dosis recomendadas ya que no se puede descartar la posibilidad de que ocurra una depresión respiratoria en estas situaciones. Se han presentado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosis recomendados. Este riesgo puede aumentar si se supera el límite superior de la dosis máxima diaria recomendada de hidrocloreuro de tramadol (400 mg).

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

Tramadol tiene un potencial de dependencia bajo. Un tratamiento a largo plazo puede inducir tolerancia así como dependencia psíquica y física. En los pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de medicamentos, tramadol sólo debería ser administrado durante períodos cortos y bajo estricto control médico. Tramadol no es un sustituto apropiado en los pacientes con dependencia a opioides porque aunque es un agonista opioide, tramadol no suprime los síntomas del síndrome de abstinencia a la morfina. Cabe mencionar, que para las cápsulas y tabletas que contienen como principio activo clorhidrato de tramadol, la seguridad y eficacia no se ha demostrado en pacientes menores de 18 años. tramadol debe ser usado con precaución en pacientes con porfiria aguda debido a que en las pruebas in vitro ha mostrado un riesgo de acumulación de porfirina hepática, lo que podría desencadenar una crisis porfírica.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

Los analgésicos opioides pueden disminuir la capacidad mental y/o física necesaria para realizar tareas potencialmente peligrosas (p.ej. Conducir un coche o utilizar máquinas), especialmente al inicio del tratamiento, tras un aumento de la dosis, tras un cambio de formulación y/o al administrarlo conjuntamente con otros medicamentos. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, mareo o alteraciones visuales mientras toman el medicamento, o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada. Esto es aún más probable con la administración conjunta de alcohol y otros psicótopos.

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

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

- Inserto Versión 3.0 Fecha de revisión 06 de mayo de 2019
- Información para Prescribir Versión 3.0 Fecha de la revisión 06 de mayo de 2019

Nueva dosificación

Posología y forma de administración

Posología

La solución inyectable de tramadol se administrará por vía parenteral: Intramuscular, subcutánea, intravenosa o por infusión.

Debe inyectarse por vía intravenosa (2-3 minutos), o bien puede administrarse por perfusión o mediante un dispositivo de analgesia controlado por el paciente, bajo vigilancia médica, en una sala de reanimación convenientemente equipada.

Al igual que con todos los medicamentos analgésicos, la dosis en adultos debe ajustarse a la intensidad del dolor y a la sensibilidad individual de cada paciente. Se debe utilizar la dosis efectiva más baja para la analgesia.

Adultos

En dolores severos normalmente la dosis inicial es de 100 mg. Durante la primera hora después de esta dosis pueden administrarse dosis complementarias de 50 mg cada 10-20 minutos, sin sobrepasar una dosis total de 250 mg (contando la dosis inicial). Posteriormente administrar 50 ó 100 mg cada 6-8 horas sin sobrepasar una dosis diaria total de 400 mg. En dolores moderados administrar 50 ó 100 mg durante la primera hora.

Tramadol no debe ser administrado durante más tiempo que el estrictamente necesario. Si debido a la naturaleza y a la gravedad de la afección es aconsejable un tratamiento prolongado con Tramadol, deberá llevarse a cabo un control cuidadoso y en breves intervalos (con pausas en el tratamiento si es necesario) para establecer si es necesario proseguir con el tratamiento y durante cuánto tiempo.

Pacientes de edad avanzada

En general no es necesario adaptar la dosis en pacientes de edad avanzada (hasta 75 años) sin insuficiencia renal o hepática sintomática. En pacientes de edad más avanzada (mayores de 75 años) puede producirse una prolongación de la eliminación. Por lo tanto, si es necesario, deben alargarse los intervalos de dosificación según las necesidades individuales del paciente.

Insuficiencia renal/diálisis e insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, la eliminación de tramadol es lenta. En estos pacientes no se recomienda el uso de tramadol.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma de administración

Tramadol 50 mg/mL y 100 mg/2 mL debe inyectarse por vía parenteral: intramuscular, subcutánea, intravenosa (inyección lenta, 2-3 minutos) o bien puede administrarse diluido por perfusión o mediante un dispositivo de analgesia controlado por el paciente, bajo vigilancia médica, en una sala de reanimación convenientemente equipada.

Duración de la administración:

Tramadol no debe ser administrado durante más tiempo que el estrictamente necesario. Si debido a la naturaleza y a la gravedad de la enfermedad es aconsejable un tratamiento prolongado con tramadol, deberá llevarse a cabo un control cuidadoso y periódico (con pausas en el tratamiento si es necesario) para establecer si es necesario proseguir con el tratamiento y durante cuánto tiempo.

Nuevas contraindicaciones

- Hipersensibilidad al medicamento y a los analgésicos moderadamente narcóticos de acción central.
- Embarazo y lactancia.
- Pacientes con trastornos renales, hepáticos o shock.
- Depresión respiratoria, cianosis, asma bronquial.
- Menores de 18 años.
- No administrar conjuntamente con inhibidores de la monoamino oxidasa o que los hayan tomado durante los últimos 14 días.
- En situaciones de Intoxicaciones agudas por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros psicotrópicos.
- En pacientes con epilepsia que no esté controlada con tratamiento.
- Para el tratamiento del síndrome de abstinencia a opioides.

Evítese ejecutar actividades que requieren ánimo vigilante.

Contiene alcohol bencílico, por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes especialmente sensibles a opioides, el medicamento sólo debe administrarse con precaución.

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

El uso de opioides puede causar insuficiencia suprarrenal.

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

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

Se han presentado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosis recomendados. Este riesgo puede aumentar si se supera el límite superior de la dosis máxima diaria recomendada de clorhidrato de tramadol (400 mg). Adicionalmente, el tramadol puede incrementar el riesgo de que el paciente presente crisis epilépticas si está recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo.

Los pacientes epilépticos o susceptibles de presentar crisis epilépticas, sólo deberán ser tratados con tramadol si las circunstancias lo requieren.

Tramadol tiene un potencial de dependencia. Un tratamiento a largo plazo puede inducir tolerancia así como dependencia psíquica y física incluso a dosis terapéuticas. Los síntomas de abstinencia, similares a los que ocurren durante la abstinencia opioide, podrían incluso ocurrir en dosis terapéuticas y para tratamientos a corto plazo. La disminución gradual de las dosis de tratamiento, especialmente después de largos períodos de tratamiento, puede evitar los síntomas de abstinencia. Se han reportado casos de adicción y abuso, que pueden ser fatales.

En los pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de medicamentos, tramadol sólo debería ser administrado durante períodos cortos y bajo estricto control médico.

Cuando un paciente ya no necesite tratamiento con tramadol, puede ser aconsejable reducir de forma gradual la dosis para prevenir los síntomas de abstinencia.

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

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El uso concomitante de opioides, incluido el tramadol, con alcohol puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. No se recomienda el uso concomitante con alcohol.

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

Tramadol debe ser usado con precaución en pacientes con porfiria aguda debido a que en las pruebas in vitro han mostrado un riesgo de acumulación de porfirina hepática, lo que podría desencadenar una crisis porfírica.

Tramadol debe ser usado con precaución en pacientes que son metabolizadores ultrarrápidos y tienen mayor exposición al O-desmetiltramadol, lo que resulta en una mayor eficacia del Tramadol y un mayor riesgo de reacciones adversas.

Se han reportado casos de síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH su sigla en inglés – es una afección en la cual el cuerpo produce demasiada hormona antidiurética en pacientes tratados con Tramadol). Tramadol debe usarse con precaución en pacientes con los siguientes factores de riesgo: ancianos, sexo femenino, hiponatremia basal, nivel de sodio en la sangre en límite normal o bajo.

Nuevas reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes son náuseas y mareos, las cuales se presentan en más del 10% de los pacientes.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los intervalos de frecuencia utilizados son: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema inmune	Rara	Reacciones alérgicas (p.e. disnea, broncoespasmo, sibilancias, edema angioneurótico y anafilaxia).
Trastornos cardiovasculares	Poco frecuente	Efectos en la regulación cardiovascular (palpitaciones, taquicardia). Estas reacciones adversas pueden presentarse especialmente tras la administración intravenosa y en pacientes

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
	Rara	Bradicardia.
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Relativos a la regulación cardiovascular (hipotensión postural o colapso cardiovascular). Estas reacciones adversas pueden presentarse especialmente tras la administración intravenosa y en pacientes sometidos a esfuerzo físico.
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Mareos.
	Frecuente	Cefaleas y somnolencia.
	Rara	Parestesia, temblor, depresión respiratoria, convulsiones epileptiformes, contracciones musculares involuntarias, alteraciones de la coordinación, síncope y trastornos del habla. Tras la administración de dosis que sobrepasan considerablemente las dosis recomendadas y administrando simultáneamente otros medicamentos con acción depresora central (ver sección 4.5), puede presentarse una depresión respiratoria. Se han comunicado convulsiones tras la administración de dosis altas de tramadol o tras el tratamiento concomitante con otros medicamentos que pueden reducir el umbral

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos psiquiátricos	Rara	Alucinaciones, estado de confusión, alteraciones del sueño, delirio, ansiedad y pesadillas. Pueden darse reacciones adversas psíquicas tras la administración de tramadol variando de forma individual en intensidad y naturaleza (dependiendo de la personalidad y de la duración del tratamiento). Éstas incluyen cambio de humor (en general euforia, a veces disforia), de la actividad (en general disminuida, a veces aumentada), y alteraciones de la capacidad cognitiva y sensorial (por ejemplo: toma de decisiones, alteraciones de la percepción). Puede originarse dependencia al fármaco. Síntomas de abstinencia, similares a los que aparecen con la privación de opiáceos: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y síntomas gastrointestinales. Otros síntomas observados muy raramente tras la discontinuación de tramadol son: ataques de pánico, ansiedad intensa, alucinaciones, parestias, acufenos y síntomas inusuales del
Trastornos oculares	Rara	Miosis, visión borrosa, midriasis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Rara	Depresión respiratoria, disnea. Tras la administración de dosis que sobrepasan considerablemente las dosis recomendadas y la administración concomitante con otros medicamentos con acción depresora central (ver sección 4.5), puede presentarse una depresión respiratoria. Se han comunicado casos de empeoramiento del
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Nauseas.
	Frecuente	Vómitos, estreñimiento y sequedad de boca.
	Poco frecuente	Diarrea, arcadas, irritación gastrointestinal (sensación de opresión en el estómago, hinchazón).

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Frecuente	Hiperhidrosis.
	Poco frecuente	Reacciones [cutáneas (p.ej. prurito, erupción cutánea, urticaria).
Trastornos músculo-esqueléticos y de tejido conectivo	Rara No conocida	Debilidad motora.
	No conocida	Distonía (trastorno del movimiento que causa contracciones involuntarias de los músculos), Hipertonía (aumento del tono muscular), debilidad muscular.
Trastornos hepatobiliares	Muy rara	En algunos casos aislados, se ha observado un incremento en los valores de los enzimas hepáticos coincidiendo con el uso terapéutico de tramadol.
	No conocida	Daño hepático (hepatocelular, mixto, colestático)
Trastornos renales y urinarios	Rara	Alteraciones en la micción (disuria y retención urinaria).
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Fatiga.
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Rara	Alteraciones del apetito.
	No conocida	Hipoglucemia.
Exploraciones complementarias	Rara	Presión arterial aumentada.
Trastornos endocrinos	No conocida	síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH su sigla en inglés) / hiponatremia

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
Tramadol no debe combinarse con inhibidores de la MAO.

Se han observado interacciones con peligro para la vida y que afectan al sistema nervioso central, a la función respiratoria y cardiovascular, en pacientes tratados con inhibidores de la MAO en los 14 días previos a la utilización del opioide petidina. No se puede descartar que se produzcan las mismas interacciones con inhibidores de la MAO, durante el tratamiento con Tramadol.

La administración concomitante de tramadol capsulas con otros medicamentos depresores del sistema nervioso central (SNC), incluyendo el alcohol, no está recomendado, pues puede potenciar los efectos sobre el SNC y provocar sedación, depresión respiratoria, coma, hasta muerte.

La administración simultánea de cimetidina prolonga la eliminación del tramadol, lo cual puede llevar excepcionalmente a la aparición del síndrome serotoninérgico. La administración simultánea o previa de carbamazepina (inductor enzimático) puede disminuir el efecto analgésico o reducir la duración de la acción.

Tramadol puede inducir la aparición de convulsiones e incrementar el potencial de originar convulsiones de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs), inhibidores de la recaptación de serotonina/norepinefrina (IRSNs), antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo (tales como bupropion, mirtazapina, tetrahydrocannabinol).

El uso terapéutico concomitante de tramadol con medicamentos serotoninérgicos tales como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs), inhibidores de la recaptación de serotonina/norepinefrina (IRSNs), inhibidores de la MAO, antidepresivos tricíclicos y mirtazapina pueden causar toxicidad por serotonina. Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden ser por ejemplo:

- ☐ Clonus espontáneo
- ☐ Clonus ocular o inducible con agitación y diaforesis
- ☐ Temblor e hiperreflexia
- ☐ Hipertonía y temperatura corporal $>38^{\circ}\text{C}$ y clonus ocular o inducible.
- ☐ Confusión, ataxia y diarrea.

La retirada de medicamentos serotoninérgicos normalmente produce una rápida mejoría. El tratamiento depende del tipo y gravedad de los síntomas.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe tener precaución en caso de administración concomitante de tramadol con derivados cumarínicos (por ejemplo warfarina) ya que se han notificado casos de incremento del INR con hemorragias mayores y equimosis.

Otros medicamentos conocidos como inhibidores de la CYP34A, tales como ketoconazol, eritromicina, ritonavir, quinidina, paroxetina, fluoxetina, sertralina, amitriptilina e isoniácida podrían inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación) y probablemente también el metabolismo del metabolito activo o O-desmetilado. No se ha estudiado la importancia clínica de éste tipo de interacción.

En pacientes que reciben neurolépticos u otros medicamentos que se conoce que inducen convulsiones, existe un aumento de la incidencia de las convulsiones epilépticas. La administración simultánea con agonistas-antagonistas opiáceos (buprenorfina, nalbufina, pentazocina) puede reducir el efecto analgésico mediante un bloqueo competitivo de los receptores.

El uso concomitante de benzodiacepinas y opioides aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte, debido al efecto depresivo aditivo del SNC.

La administración pre o posoperatoria del antiemético ondansetrón (antagonista 5-HT3) aumentó el requerimiento de tramadol en pacientes con dolor posoperatorio.

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:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**

Nueva dosificación

Posología y forma de administración

Posología

La solución inyectable de tramadol se administrará por vía parenteral: Intramuscular, subcutánea, intravenosa o por infusión.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debe inyectarse por vía intravenosa (2-3 minutos), o bien puede administrarse por perfusión o mediante un dispositivo de analgesia controlado por el paciente, bajo vigilancia médica, en una sala de reanimación convenientemente equipada.

Al igual que con todos los medicamentos analgésicos, la dosis en adultos debe ajustarse a la intensidad del dolor y a la sensibilidad individual de cada paciente. Se debe utilizar la dosis efectiva más baja para la analgesia.

Adultos

En dolores severos normalmente la dosis inicial es de 100 mg. Durante la primera hora después de esta dosis pueden administrarse dosis complementarias de 50 mg cada 10-20 minutos, sin sobrepasar una dosis total de 250 mg (contando la dosis inicial). Posteriormente administrar 50 ó 100 mg cada 6-8 horas sin sobrepasar una dosis diaria total de 400 mg. En dolores moderados administrar 50 ó 100 mg durante la primera hora.

Tramadol no debe ser administrado durante más tiempo que el estrictamente necesario. Si debido a la naturaleza y a la gravedad de la afección es aconsejable un tratamiento prolongado con Tramadol, deberá llevarse a cabo un control cuidadoso y en breves intervalos (con pausas en el tratamiento si es necesario) para establecer si es necesario proseguir con el tratamiento y durante cuánto tiempo.

Pacientes de edad avanzada

En general no es necesario adaptar la dosis en pacientes de edad avanzada (hasta 75 años) sin insuficiencia renal o hepática sintomática. En pacientes de edad más avanzada (mayores de 75 años) puede producirse una prolongación de la eliminación. Por lo tanto, si es necesario, deben alargarse los intervalos de dosificación según las necesidades individuales del paciente.

Insuficiencia renal/diálisis e insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, la eliminación de tramadol es lenta. En estos pacientes no se recomienda el uso de tramadol.

Forma de administración

Tramadol 50 mg/mL y 100 mg/2 mL debe inyectarse por vía parenteral: intramuscular, subcutánea, intravenosa (inyección lenta, 2-3 minutos) o bien puede administrarse diluido por perfusión o mediante un dispositivo de analgesia controlado por el paciente, bajo vigilancia médica, en una sala de reanimación convenientemente equipada.

Duración de la administración:

Tramadol no debe ser administrado durante más tiempo que el estrictamente necesario. Si debido a la naturaleza y a la gravedad de la enfermedad es aconsejable un tratamiento prolongado con tramadol, deberá llevarse a cabo un control cuidadoso y

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



periódico (con pausas en el tratamiento si es necesario) para establecer si es necesario proseguir con el tratamiento y durante cuánto tiempo.

Nuevas contraindicaciones

- **Hipersensibilidad al medicamento y a los analgésicos moderadamente narcóticos de acción central.**
- **Embarazo y lactancia.**
- **Pacientes con trastornos renales, hepáticos o shock.**
- **Depresión respiratoria, cianosis, asma bronquial.**
- **Menores de 18 años.**
- **No administrar conjuntamente con inhibidores de la monoamino oxidasa o que los hayan tomado durante los últimos 14 días.**
- **En situaciones de Intoxicaciones agudas por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros psicotrópicos.**
- **En pacientes con epilepsia que no esté controlada con tratamiento.**
- **Para el tratamiento del síndrome de abstinencia a opioides.**

Evítese ejecutar actividades que requieren ánimo vigilante.

Contiene alcohol bencílico, por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

En pacientes especialmente sensibles a opioides, el medicamento sólo debe administrarse con precaución.

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

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

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Se han presentado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosis recomendados. Este riesgo puede aumentar si se supera el límite superior de la dosis máxima diaria recomendada de clorhidrato de tramadol (400 mg). Adicionalmente, el tramadol puede incrementar el riesgo de que el paciente presente crisis epilépticas si está recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo. Los pacientes epilépticos o susceptibles de presentar crisis epilépticas, sólo deberán ser tratados con tramadol si las circunstancias lo requieren.

Tramadol tiene un potencial de dependencia. Un tratamiento a largo plazo puede inducir tolerancia así como dependencia psíquica y física incluso a dosis terapéuticas. Los síntomas de abstinencia, similares a los que ocurren durante la abstinencia opioide, podrían incluso ocurrir en dosis terapéuticas y para tratamientos a corto plazo. La disminución gradual de las dosis de tratamiento, especialmente después de largos períodos de tratamiento, puede evitar los síntomas de abstinencia. Se han reportado casos de adicción y abuso, que pueden ser fatales.

En los pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de medicamentos, tramadol sólo debería ser administrado durante períodos cortos y bajo estricto control médico.

Cuando un paciente ya no necesite tratamiento con tramadol, puede ser aconsejable reducir de forma gradual la dosis para prevenir los síntomas de abstinencia.

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

El uso concomitante de opioides, incluido el tramadol, con alcohol puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. No se recomienda el uso concomitante con alcohol.

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

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tramadol debe ser usado con precaución en pacientes con porfiria aguda debido a que en las pruebas in vitro han mostrado un riesgo de acumulación de porfirina hepática, lo que podría desencadenar una crisis porfírica.

Tramadol debe ser usado con precaución en pacientes que son metabolizadores ultrarrápidos y tienen mayor exposición al O-desmetiltramadol, lo que resulta en una mayor eficacia del Tramadol y un mayor riesgo de reacciones adversas.

Se han reportado casos de síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH su sigla en inglés – es una afección en la cual el cuerpo produce demasiada hormona antidiurética en pacientes tratados con Tramadol). Tramadol debe usarse con precaución en pacientes con los siguientes factores de riesgo: ancianos, sexo femenino, hiponatremia basal, nivel de sodio en la sangre en límite normal o bajo.

Nuevas reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes son náuseas y mareos, las cuales se presentan en más del 10% de los pacientes.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los intervalos de frecuencia utilizados son: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema inmune	Rara	Reacciones alérgicas (p.e. disnea, broncoespasmo, sibilancias, edema)
Trastornos cardiovasculares	Poco frecuente	Efectos en la regulación cardiovascular (palpitaciones, taquicardia). Estas reacciones adversas pueden presentarse especialmente tras la administración intravenosa y en pacientes sometidos a esfuerzo físico.
	Rara	Bradicardia.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Relativos a la regulación cardiovascular (hipotensión postural o colapso cardiovascular). Estas reacciones adversas pueden presentarse especialmente tras la administración intravenosa y en pacientes sometidos a esfuerzo físico.
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Mareos.
	Frecuentes	Cefaleas y somnolencia.
	Rara	Parestesia, temblor, depresión respiratoria, convulsiones epileptiformes, contracciones musculares involuntarias, alteraciones de la coordinación, síncope y trastornos del habla. Tras la administración de dosis que sobrepasan considerablemente las dosis recomendadas y administrando simultáneamente otros medicamentos con acción depresora central (ver sección 4.5), puede presentarse una

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos psiquiátricos	Rara	Alucinaciones, estado de confusión, alteraciones del sueño, delirio, ansiedad y pesadillas. Pueden darse reacciones adversas psíquicas tras la administración de tramadol variando de forma individual en intensidad y naturaleza (dependiendo de la personalidad y de la duración del tratamiento). Éstas incluyen cambio de humor (en general euforia, a veces disforia), de la actividad (en general disminuida, a veces aumentada), y alteraciones de la capacidad cognitiva y sensorial (por ejemplo: toma de decisiones, alteraciones de la percepción). Puede originarse dependencia al fármaco. Síntomas de abstinencia, similares a los que aparecen con la privación de opiáceos: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y síntomas gastrointestinales. Otros síntomas observados muy raramente tras la discontinuación de tramadol
Trastornos oculares	Rara	Miosis, visión borrosa, midriasis

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Rara	Depresión respiratoria, disnea. Tras la administración de dosis que sobrepasan considerablemente las dosis recomendadas y la administración concomitante con otros medicamentos con acción depresora central, puede presentarse una depresión respiratoria. Se han comunicado casos de empeoramiento del asma, aunque no se ha podido establecer una relación causal.
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Nauseas.
	Frecuente	Vómitos, estreñimiento y sequedad de boca.
	Poco frecuente	Diarrea, arcadas, irritación gastrointestinal (sensación de opresión en el estómago, hinchazón).
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Frecuente	Hiperhidrosis.
	Poco frecuente	Reacciones cutáneas (p.ej. prurito, erupción cutánea, urticaria).
Trastornos músculo-esqueléticos y de tejido conectivo	Rara No conocida	Debilidad motora.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

	No conocida	Distonía (trastorno del movimiento que causa contracciones involuntarias de los músculos), Hipertonía (aumento del tono muscular), debilidad muscular
Trastornos hepatobiliares	Muy rara	En algunos casos aislados, se ha observado un incremento en los valores de los enzimas hepáticos coincidiendo con el uso terapéutico de tramadol.
	No conocida	Daño hepático (hepatocelular, mixto, colestático)
Trastornos renales y urinarios	Rara	Alteraciones en la micción (disuria y retención urinaria).
Trastornos generales y alteraciones en el	Frecuente	Fatiga.
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Rara	Alteraciones del apetito.
	No conocida	Hipoglucemia.
Exploraciones complementarias	Rara	Presión arterial aumentada.
Trastornos endocrinos	No conocida	síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH su sigla en inglés) / hiponatremia

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Tramadol no debe combinarse con inhibidores de la MAO.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han observado interacciones con peligro para la vida y que afectan al sistema nervioso central, a la función respiratoria y cardiovascular, en pacientes tratados con inhibidores de la MAO en los 14 días previos a la utilización del opioide petidina. No se puede descartar que se produzcan las mismas interacciones con inhibidores de la MAO, durante el tratamiento con Tramadol.

La administración concomitante de tramadol capsulas con otros medicamentos depresores del sistema nervioso central (SNC), incluyendo el alcohol, no está recomendado, pues puede potenciar los efectos sobre el SNC y provocar sedación, depresión respiratoria, coma, hasta muerte.

La administración simultánea de cimetidina prolonga la eliminación del tramadol, lo cual puede llevar excepcionalmente a la aparición del síndrome serotoninérgico. La administración simultánea o previa de carbamazepina (inductor enzimático) puede disminuir el efecto analgésico o reducir la duración de la acción.

Tramadol puede inducir la aparición de convulsiones e incrementar el potencial de originar convulsiones de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs), inhibidores de la recaptación de serotonina/norepinefrina (IRSNs), antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo (tales como bupropion, mirtazapina, tetrahidrocanabinol).

El uso terapéutico concomitante de tramadol con medicamentos serotoninérgicos tales como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs), inhibidores de la recaptación de serotonina/norepinefrina (IRSNs), inhibidores de la MAO, antidepresivos tricíclicos y mirtazapina pueden causar toxicidad por serotonina. Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden ser por ejemplo:

- ☐ Clonus espontáneo
- ☐ Clonus ocular o inducible con agitación y diaforesis
- ☐ Temblor e hiperreflexia
- ☐ Hipertonía y temperatura corporal $>38^{\circ}\text{C}$ y clonus ocular o inducible.
- ☐ Confusión, ataxia y diarrea.

La retirada de medicamentos serotoninérgicos normalmente produce una rápida mejoría. El tratamiento depende del tipo y gravedad de los síntomas.

Se debe tener precaución en caso de administración concomitante de tramadol con derivados cumarínicos (por ejemplo warfarina) ya que se han notificado casos de incremento del INR con hemorragias mayores y equimosis.

Otros medicamentos conocidos como inhibidores de la CYP3A4, tales como ketoconazol, eritromicina, ritonavir, quinidina, paroxetina, fluoxetina, sertralina,

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



amitriptilina e isoniácida podrían inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación) y probablemente también el metabolismo del metabolito activo o O-desmetilado. No se ha estudiado la importancia clínica de éste tipo de interacción.

En pacientes que reciben neurolépticos u otros medicamentos que se conoce que inducen convulsiones, existe un aumento de la incidencia de las convulsiones epilépticas. La administración simultánea con agonistas-antagonistas opiáceos (buprenorfina, nalbufina, pentazocina) puede reducir el efecto analgésico mediante un bloqueo competitivo de los receptores.

El uso concomitante de benzodiacepinas y opioides aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte, debido al efecto depresivo aditivo del SNC.

La administración pre o posoperatoria del antiemético ondansetrón (antagonista 5-HT3) aumentó el requerimiento de tramadol en pacientes con dolor posoperatorio.

En el ítem de sobredosis debe incluir los centros a los cuales se debe acudir en Colombia y ajustar inserto e información para prescribir.

3.1.9.25. TRAVASOL PLUS 15% LIBRE DE BISULFITO

Expediente : 19908160
Radicado : 20181093709 / 20191026647
Fecha : 15/02/2019
Interesado : Laboratorios Baxter S.A

Composición: Cada 100 ml de solución contiene: Lisina (como Acetato de Lisina) 1.18 g, Leucina 1.04 g, Fenilalanina 1.04 g, Valina 960 mg, Isoleucina 749 mg, Metionina 749 mg, Treonina 749 mg, Triptófano 250 mg, Alanina 2.17 g, Arginina 1.47 g, Glicina 1.04 g, Histidina 894 mg, Prolina 894 mg, Ácido Glutámico 749 mg, Serina 592 mg, Ácido Aspártico 434 mg, Tirosina 39 mg.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicación: Nutrición parenteral en pacientes que no pueden utilizar la vía oral.

Contraindicaciones: hipersensibilidad a alguno de los aminoácidos, anuria, coma hepático, desordenes metabólicos, enfermedad severa del hígado, lesión en la función renal o azotemia de alguna causa.

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

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

- Modificación de Advertencias y precauciones.
- Modificación de Dosificación.
- Inserto para el usuario, Versión: Junio 2018

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

3.1.9.26. SECNIDAZOL TABLETAS RECUBIERTAS X 500 MG

Expediente : 37919
Radicado : 20191092956
Fecha : 17/05/2019
Interesado : Genfar S.A.

Composición: Cada tableta contiene 500 mg de Secnidazol

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:
Tricomoniasis y amebiasis.

Contraindicaciones:

Antecedentes de discrasias sanguíneas, enfermedades del sistema nervioso central, niños menores de dos (2) años de edad, primer trimestre del embarazo. Durante el tratamiento no deben ingerirse bebidas alcohólicas. En la promoción al cuerpo médico debe advertirse que el secnidazol produce cáncer en animales de experimentación por lo tanto se considera potencialmente peligroso en humanos.

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
- Información para Prescribir Versión IP Secnidazol tabletas 500 MG VR. V.2.0 COL

Nueva dosificación

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Posología

Amebiasis intestinal aguda sintomática:

Adultos: administrar una única dosis de 2 g al inicio de una comida.

Niños: administrar una única dosis de 30 mg/kg/día. La duración del tratamiento es de 1 día.

Amebiasis intestinal aguda asintomática:

Administrar las mismas dosis diarias por 3 días.

Amebiasis extraintestinal:

Adultos: 1,5 g diarios en una o varias dosis al inicio de una comida durante 5 días.

Niños: 30 mg/kg/día en una o varias dosis al inicio de una comida durante 5 días.

Tricomoniasis:

Adultos: Administrar una única dosis de 2 g al inicio de una comida.

Nuevas contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los derivados del imidazol.
- Embarazo y lactancia.
- Niños menores de dos años de edad

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

- Secnidazol debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad orgánica activa del sistema nervioso central.
- Durante el tratamiento no deben ingerirse bebidas alcohólicas.
- Secnidazol no se debe administrar a pacientes con antecedentes de discrasias sanguíneas.

Advertencia sobre excipientes

Secnidazol 500 mg tabletas recubiertas:

Contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia a lactosa de lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Tener en cuenta en el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus

Nuevas reacciones adversas

Muy frecuentes (>1/10):

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Desórdenes gastrointestinales con náuseas, vómito, dolor en la parte superior del abdomen (dolor epigástrico), gastralgia, sabor metálico, glositis, estomatitis.

Frecuentes ($>1/100$, $<1/10$):

Trastornos del sistema inmune Reacciones de hipersensibilidad (fiebre, eritema, urticaria, angioedema y reacciones anafilácticas).

Poco frecuentes ($>1/1000$, $<1/100$):

Trastornos de la sangre y del sistema linfático Leucopenia moderada, que es reversible después de la interrupción del tratamiento.

Raras ($>1/10000$, $<1/1000$):

Trastornos del sistema nervioso Vértigo, desórdenes de coordinación y ataxia, parestesia, neuropatía sensorial y motora periférica, polineuropatía sensitivo-motora.

Frecuencia no conocida (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles):

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Rash

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Combinaciones no recomendadas

- Disulfiram: desorden psicótico agudo, confusión mental.
- Alcohol: Efecto antabuse o disulfiram (sensación de calor, enrojecimiento, vómito, taquicardia).

Se deben evitar las bebidas alcohólicas y medicamentos que contengan alcohol.

Combinación que requieren precaución

- Anticoagulantes orales (warfarina): el secnidazol potencia el efecto anticoagulante y el riesgo de hemorragia puesto que retrasa el metabolismo hepático de la warfarina.

Se recomienda monitorear con mayor frecuencia el tiempo de protrombina y el INR; la dosis de la warfarina debe ser ajustada durante el tratamiento con secnidazol y 8 días después de terminado el mismo.

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

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.13 UNIFICACIONES

En este numeral se consolida la información farmacológica de los medicamentos que se relacionan a continuación

3.1.13.1. NEOMICINA SULFATO EQUIVALENTE A NEOMICINA BASE, DEXAMETASONA Y POLIMIXINA B SULFATO

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con los principios activos: Neomicina sulfato equivalente a neomicina base, Dexametasona y Polimixina B sulfato, en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración:

- Neomicina 3,5 mg/mL + Dexametasona sodio fosfato equivalente a Dexametasona 1 mg/mL + Polimixina B 6000 UI / mL.
- Neomicina sulfato equivalente a Neomicina base 3,027 mg/mL + Dexametasona sodio fosfato equivalente Dexametasona 1,00 mg/mL + Polimixina B 6600 UI/mL.
- Neomicina sulfato 3,5 mg/mL + Dexametasona sodio fosfato 1,3 mg/mL + Polimixina B sulfato 6600 UI/ mL.
- Neomicina sulfato equivalente a Neomicina base 3,5 mg/mL + Dexametasona sodio fosfato equivalente a Dexametasona base 1 mg/mL + Polimixina B sulfato equivalente a Polimixina B 6000 UI / mL.
- Neomicina sulfato equivalente a Neomicina 3,5 mg/mL + Dexametasona 1 mg/mL+ Polimixina B sulfato 6000 UI / ml.

Forma farmacéutica: Solución oftálmica

Indicaciones:

- Para el tratamiento a corto plazo de condiciones inflamatorias de los ojos que responden a esteroides para las cuales un corticosteroide esté indicado y en donde el riesgo de infección o una infección ocular bacteriana exista por germen sensibles a los componentes.
- Este producto no proporciona una adecuada cobertura en contra de: *streptococci*, incluyendo *Streptococcus pneumoniae*.
- Condiciones inflamatorias de la conjuntiva palpebral y bulbar, córnea y segmento anterior del globo en donde el riesgo inherente del uso de corticosteroides en ciertas conjuntivitis infectivas es aceptado para obtener la disminución del edema e inflamación. También está indicado en uveítis anterior

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



crónica y heridas corneales por sustancias químicas, radiación o quemaduras térmicas; o penetración de cuerpos extraños.

- Tras cirugía Y heridas en donde se desea un efecto antibiótico y en donde también se requiere la reducción de la reacción inflamatoria.
- Infecciones oculares que requieren tratamiento simultáneo antibacterial y antiinflamatorio con un glucocorticosteriodes.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los ingredientes activos o a cualquiera de los excipientes.
- Queratitis por Herpes simple.
- Vaccina, varicela, y otras enfermedades virales de la córnea o la conjuntiva.
- Enfermedades fúngicas de las estructuras oculares o infecciones del ojo parasitarias no tratadas.
- Infecciones oculares por mico bacterias.

Precauciones y advertencias:

Si después de dos días de tratamiento no hay mejoría en los signos y síntomas el tratamiento debe reevaluarse.

El uso sistémico y tópico de corticosteroides, puede producir alteraciones visuales. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, debe consultar con un oftalmólogo para evaluar la presencia de cataratas, glaucoma o enfermedades raras como Coriorretinopatía Serosa Central (CRSC).

El tratamiento oftálmico con aminoglucósidos, tales como neomicina, puede dar lugar a reacciones de sensibilidad en algunos pacientes. La gravedad de las reacciones de hipersensibilidad puede variar desde efectos locales hasta reacciones generalizadas, tales como eritema, picor, urticaria, erupción cutánea, anafilaxia, reacciones anafilactoides o reacciones bullosas. Si aparecen signos de hipersensibilidad durante el uso de este medicamento, debe interrumpirse el tratamiento.

Adicionalmente, el uso tópico de neomicina puede conllevar a sensibilización cutánea.

Puede aparecer hipersensibilidad cruzada con otros aminoglucósidos y debe considerarse la posibilidad de que los pacientes sensibles a la neomicina oftálmica puedan serlo también a otros aminoglucósidos tópicos y/o sistémicos.

Se han observado reacciones adversas graves como neurotoxicidad, ototoxicidad y nefrotoxicidad en pacientes tratados con neomicina vía sistémica o cuando ésta se aplica tópicamente en heridas abiertas o piel dañada. También se han observado reacciones neurotóxicas y nefrotóxicas con polimixina B vía sistémica. Aunque estas

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reacciones no se han reportado después de la administración oftálmica de este medicamento, se recomienda precaución cuando se utiliza concomitantemente con el tratamiento de aminoglucósidos o polimixina B sistémicos.

El uso prolongado de corticosteroides oftálmicos puede ocasionar hipertensión ocular y/o glaucoma, con deterioro del nervio óptico, disminuyendo la agudeza visual y causando defectos en el campo visual y posterior formación de catarata subcapsular. En pacientes tratados con corticosteroides oftálmicos de forma prolongada, debe controlarse la presión intraocular de forma rutinaria y frecuente. Esto es especialmente importante en pacientes pediátricos ya que el riesgo de hipertensión ocular inducido por corticosteroides, puede ser mayor en niños y puede ocurrir más rápido que en adultos. El riesgo de la inducción del aumento de la presión intraocular y/o formación de cataratas está aumentado en pacientes con predisposiciones (p. ej. diabetes).

Se puede producir síndrome de Cushing y/o supresión adrenal asociado a la absorción sistémica de dexametasona administrada por vía oftálmica, después de un tratamiento intensivo o continuado a largo plazo en pacientes predispuestos, incluidos niños y pacientes tratados con inhibidores del CYP3A4 (incluyendo ritonavir y cobicistat). En estos casos, el tratamiento se debe interrumpir de forma progresiva.

Los corticosteroides pueden reducir la resistencia a infecciones bacterianas no sensibles, víricas, fúngicas o parasitarias favoreciendo su establecimiento y enmascarando los signos clínicos de infección.

En pacientes con ulceraciones corneales persistentes se debe sospechar de infecciones fúngicas. La terapia con corticosteroides debe ser discontinuada si se presenta una infección fúngica.

Como ocurre con otros antiinfecciosos, el uso prolongado de antibióticos como la neomicina y polimixina puede producir un sobrecrecimiento de organismos no sensibles, incluidos hongos. Si se produce una sobreinfección, el tratamiento debe suspenderse y debe instaurarse el medicamento apropiado.

Los corticosteroides oftálmicos tópicos pueden disminuir la cicatrización de heridas corneales. Los AINES también son conocidos por disminuir o retrasar la cicatrización. El uso concomitante de AINES y esteroides tópicos puede incrementar el riesgo potencial de que se presenten problemas en la cicatrización.

En aquellas enfermedades que causan adelgazamiento de la córnea o de la esclerótica, se tiene conocimiento acerca de que con el uso de corticosteroides tópicos se han presentado perforaciones.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El uso de lentes de contactos no está recomendado durante el tratamiento de inflamación o infección ocular.

Las soluciones oftálmicas que contienen Cloruro de Benzalconio pueden producir irritación ocular y altera el color de los lentes de contacto blandos. En caso de que sea necesario utilizar lentes de contacto durante el tratamiento, debe aconsejarse a los pacientes que se retiren los lentes de contacto antes de la aplicación y esperen 15 minutos antes de volver a colocarlos. Se han notificado casos de queratopatía puntiforme y/o queratopatía ulcerativa tóxica producidos por el cloruro de benzalconio.

Puesto que este medicamento contiene cloruro de benzalconio, se aconseja un seguimiento cuidadoso de aquellos pacientes que padezcan ojo seco y que utilicen el producto con frecuencia o durante periodos prolongados; o aquellas condiciones en las que la córnea esté comprometida.

Se debe vigilar a los pacientes en caso de uso prolongado

Embarazo y Lactancia

Fertilidad

No se dispone de datos sobre el uso de neomicina o polimixina B en relación a la fertilidad masculina y femenina. No existen suficientes datos clínicos para evaluar el efecto de la dexametasona sobre la fertilidad masculina o femenina. La dexametasona no produjo efectos adversos sobre la fertilidad en un modelo de rata cebado con gonadotropina coriónica.

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de dexametasona, neomicina o polimixina B en mujeres embarazadas.

Tras la administración intravenosa en mujeres embarazadas, los antibióticos aminoglucósidos como la neomicina, atraviesan la placenta. La exposición sistémica no clínica y clínica a los aminoglucósidos ha demostrado que inducen ototoxicidad y nefrotoxicidad. No se espera que la neomicina pueda causar ototoxicidad o nefrotoxicidad tras la exposición intrauterina a la dosis baja administrada a través de este medicamento oftálmico. En un estudio en ratas donde se les administró neomicina por vía oral en dosis de hasta 25 mg/kg de peso corporal/día, no se observó evidencia de toxicidad materna, fetotoxicidad o teratogenicidad.

El uso prolongado o repetido de corticoides durante el embarazo se ha asociado con un mayor riesgo de retraso en el crecimiento intrauterino. Se debe hacer un especial seguimiento de los recién nacidos de madres que han recibido dosis sustanciales de corticosteroides durante el embarazo debido a posibles signos de insuficiencia

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



suprarrenal. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción tras la administración oftálmica y sistémica de dexametasona.

No hay datos en animales relativos a la seguridad de polimixina B durante el embarazo.

No se recomienda utilizar este medicamento durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si la dexametasona, neomicina o polimixina B son excretadas por la leche humana tras la administración ocular tópica.

Los aminoglicósidos son excretados en la leche humana tras administración sistémica. No hay datos disponibles sobre el paso de dexametasona y polimixina B a la leche humana. Sin embargo, es probable que la cantidad de dexametasona, neomicina y polimixina B no sea detectable en la leche humana y no sea capaz de producir efectos clínicos en los niños tras el uso apropiado de la madre de este producto tópico.

El riesgo sobre el niño lactante no puede ser excluido. La decisión de suspender la lactancia o discontinuar/abstenerse de la terapia debe realizarse teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

Efectos en la habilidad de conducir y usar máquinas

Visión borrosa temporal u otras perturbaciones visuales pueden afectar la habilidad de conducir o usar máquinas. Si presenta visión borrosa en la aplicación, el paciente debe esperar hasta que la visión se aclare antes de conducir o usar máquinas.

DOSIFICACIÓN Y GRUPO ETARIO:

Posología

- Exclusivo para uso ocular.
- Si más de un medicamento tópico oftálmico está siendo usado, los medicamentos deben ser administrados con al menos 5 minutos de diferencia. Los ungüentos oftálmicos deben ser administrados el último lugar.
- 1 o 2 gotas en el saco conjuntival 4 a 6 veces al día. En enfermedades severas, las gotas deben ser usadas cada hora, siendo disminuido hasta discontinuar mientras la inflamación disminuye.
- Agitar bien el frasco antes de usar.
- En orden de prevenir contaminación de la punta del gotero y de la suspensión, se debe tener precaución en asegurar que la punta del gotero no toque los párpados, las áreas circundantes del ojo, u otras superficies.
- Se recomienda la oclusión nasolagrimal o el cierre suave del párpado después de la administración. Esto puede reducir la absorción sistémica de medicamentos administrados por vía ocular y resultar en una disminución en reacciones adversas sistémicas.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Población pediátrica

- La seguridad y eficacia no han sido establecidas en sujetos pediátricos.

Población geriátrica

- La posología es la misma que en adultos.

Disfunción hepática y renal

- El medicamento no ha sido estudiado en estas poblaciones. Sin embargo, debido a la baja absorción sistémica de las sustancias activas tras la administración tópica de este producto, no es necesario un ajuste de dosis.

Vía de administración Oftálmica

Interacciones

No se han realizado estudios de interacción.

El uso concomitante de esteroides tópicos y AINE tópicos puede aumentar el potencial de problemas de curación de la córnea.

Inhibidores de CYP3A4 (incluidos ritonavir y cobicistat): pueden disminuir el aclaramiento de la dexametasona y aumentar los efectos y la supresión suprarrenal / síndrome de Cushing. La combinación debe evitarse a menos que el beneficio supere el aumento del riesgo de efectos secundarios sistémicos de los corticosteroides, en cuyo caso los pacientes deben ser monitoreados para detectar efectos sistémicos de los corticosteroides.

El uso concomitante y / o secuencial de un aminoglucósido (neomicina) y otros fármacos sistémicos, orales o tópicos que tienen efectos neurotóxicos, ototóxicos o nefrotóxicos puede resultar en toxicidad aditiva y debe evitarse siempre que sea posible.

Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas durante estudios clínicos y están clasificadas de acuerdo a la siguiente convención. Muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$) y muy raras ($< 1/10,000$). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de seriedad.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Términos MedDRA
--------------------------------------	-----------------

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Desordenes oculares	Poco comunes: queratitis, presión intraocular aumentada, prurito ocular, molestia ocular, irritación ocular
---------------------	---

Lista de reacciones adversas tabuladas (Vigilancia post-comercialización)

Las reacciones adversas identificadas de la vigilancia post-comercialización incluyen las siguientes. Las frecuencias no pueden ser estimadas con los datos disponibles. Dentro de cada clasificación por órganos y sistemas las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de seriedad.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Términos MedDRA
Desordenes del sistema inmune	Hipersensibilidad
Desordenes endocrinos	Desconocido: síndrome de Cushing, supresión suprarrenal.
Desordenes del sistema nervioso	Cefalea
Desordenes oculares	Queratitis ulcerosa, visión borrosa, fotofobia, midriasis, ptosis, dolor ocular, hinchazón ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, hiperemia ocular, lagrimeo aumentado
Desordenes de piel y tejido subcutáneo	Síndrome de Stevens-Johnson

Descripción de eventos adversos seleccionados

El uso prolongado de corticosteroides oftálmicos puede causar un aumento de la presión intraocular con deterioro del nervio óptico, disminución de la agudeza visual y defectos en el campo visual y posterior formación de catarata subcapsular.

Debido al componente corticosteroide, en enfermedades que causan adelgazamiento de la córnea o esclera, existe un mayor riesgo de perforación.

Se ha observado desarrollo de infecciones secundarias tras la administración de asociaciones que contienen corticosteroides o antimicrobianos.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En algunos pacientes puede darse sensibilidad a aminoglucósidos administrados vía oftálmica. Además, el uso tópico de neomicina puede producir una sensibilización de la piel.

Condición de venta: Con fórmula facultativa

3.1.13.2. BROMURO DE VECURONIO

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo bromuro de vecuronio en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

Concentración:

Cada vial de 5 ml contiene: 10 mg de bromuro de vecuronio.

Cada vial de 2 ml contiene: 4 mg de bromuro de vecuronio.

Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Relajante muscular en anestesia general, para facilitar la intubación endotraqueal y en la terapia electroconvulsiva.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al vecuronio o al ión bromuro o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y Precauciones:

No se recomienda mezclar Bromuro de Vecuronio con fármacos cuya compatibilidad no esté demostrada. Sin embargo, si se comparte la misma vía de administración, deberá tenerse precaución y seguir algunas recomendaciones.

Dado que Bromuro de Vecuronio produce parálisis de la musculatura respiratoria, es necesario el soporte ventilatorio en pacientes tratados con este fármaco, hasta que se restaure la respiración espontánea.

Al igual que con otros agentes bloqueantes neuromusculares, se ha observado curarización residual con Bromuro de Vecuronio. Para evitar complicaciones debidas a la curarización residual, se recomienda extubar sólo después de que el paciente se haya recuperado suficientemente del bloqueo neuromuscular. Deben considerarse también otros factores que puedan causar curarización residual tras la extubación en la

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



fase postoperatoria (como las interacciones farmacológicas o el estado del paciente). Si no se incluye en el protocolo clínico estándar, debe considerarse el uso de un agente reversor, especialmente en aquellos casos en los que es más probable que ocurra la curarización residual.

Pueden aparecer reacciones anafilácticas tras la administración de agentes bloqueantes neuromusculares. Deben tomarse siempre las precauciones oportunas para tratar estas reacciones. Particularmente en el caso de reacciones anafilácticas previas a relajantes musculares, deben tomarse precauciones especiales ya que se ha informado de reacciones alérgicas cruzadas a relajantes musculares.

Dado que Bromuro de Vecuronio no presenta efectos cardiovasculares en el margen de dosis clínicas, tampoco atenuará la bradicardia que pueda aparecer con el empleo de ciertos anestésicos y opiáceos o la producida por reflejos vagales durante la intervención quirúrgica. Por tanto, puede ser importante replantearse el empleo y/o la dosificación de fármacos vagolíticos, como la atropina, en la premedicación o en la inducción de la anestesia, en intervenciones quirúrgicas durante las que pueda ser más probable la aparición de dichas acciones vagales (por ej.: intervenciones quirúrgicas en las que se utilicen anestésicos con efectos estimulantes vagales conocidos, cirugía oftálmica, abdominal o anorrectal, etc.).

En general, tras el uso a largo plazo de agentes bloqueantes neuromusculares en la Unidad de Cuidados Intensivos, se ha observado parálisis prolongada y/o debilidad del músculo esquelético. Para ayudar a descartar una posible prolongación del bloqueo neuromuscular y/o sobredosificación, es muy recomendable la monitorización de la transmisión neuromuscular durante el uso de relajantes musculares. Además, los pacientes deben recibir analgesia y sedación adecuadas. Asimismo, los relajantes musculares deben ser administrados en dosis cuidadosamente ajustadas a los pacientes individuales por o bajo la supervisión de médicos expertos, familiarizados con su acción farmacológica y con las técnicas de monitorización neuromuscular apropiadas. Se ha observado frecuentemente miopatía tras la administración a largo plazo de agentes bloqueantes neuromusculares no despolarizantes en la Unidad de Cuidados Intensivos, en combinación con la terapia con corticosteroides. Por lo tanto, en el caso de pacientes que estén recibiendo agentes bloqueantes neuromusculares y corticosteroides, el período de utilización del agente bloqueante neuromuscular debe limitarse tanto como sea posible.

Los siguientes estados pueden influir en la farmacocinética y/o farmacodinamia de bromuro de vecuronio:

Enfermedades hepáticas y/o del tracto biliar e insuficiencia renal. Dado que el vecuronio se excreta por bilis y orina, debe utilizarse Bromuro de Vecuronio con precaución en pacientes con enfermedades hepáticas y/o biliares clínicamente significativas y/o insuficiencia renal. En estos grupos de pacientes se ha observado

Acta No. 23 de 2019 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



una prolongación de la acción, especialmente cuando se administran dosis altas de vecuronio (0,15-0,2 mg/kg de peso corporal) a pacientes con hepatopatías.

Tiempo de circulación prolongado

Los estados asociados con un tiempo de circulación prolongada, tales como enfermedades cardiovasculares, edad avanzada o estados edematosos, que producen un incremento del volumen de distribución, pueden contribuir a un aumento en el tiempo de inicio de acción del bloqueo neuromuscular. La duración de acción puede también prolongarse debido a una reducción del aclaramiento plasmático.

Enfermedad neuromuscular

Al igual que con otros bloqueantes neuromusculares, Bromuro de Vecuronio debe utilizarse con extrema precaución en casos de enfermedad neuromuscular o después de una poliomielitis, dado que la respuesta a los agentes bloqueantes neuromusculares puede estar considerablemente alterada en dichos pacientes. La magnitud y dirección de esta alteración pueden variar ampliamente. En pacientes con miastenia gravis o síndrome miasténico (Eaton-Lambert), pequeñas dosis de bromuro de vecuronio pueden presentar efectos intensos, por lo cual Bromuro de Vecuronio debe ser dosificado de acuerdo a la respuesta.

Hipertermia maligna

Se sospecha que muchos medicamentos utilizados en la práctica anestésica son capaces de desencadenar un hipermetabolismo potencialmente mortal del músculo esquelético conocido como hipertermia maligna. No hay datos suficientes derivados de la detección en animales susceptibles (cerdos) para establecer si el Bromuro de Vecuronio es capaz o no de desencadenar hipertermia maligna.

Hipotermia

En operaciones bajo hipotermia, el efecto bloqueante neuromuscular de bromuro de vecuronio aumenta y la duración se prolonga.

Obesidad

Al igual que otros agentes bloqueantes neuromusculares, Bromuro de Vecuronio podría mostrar una duración prolongada y una recuperación espontánea prolongada en pacientes obesos cuando se calculan las dosis administradas según el peso corporal real.

Quemados

Los pacientes quemados desarrollan por lo general una resistencia a los bloqueantes neuromusculares no despolarizantes. Se recomienda ajustar la dosis en función de la respuesta.

Sistema Nervioso Central

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El Bromuro de Vecuronio no tiene ningún efecto conocido sobre la conciencia, el umbral del dolor o la inflamación; por lo tanto, su administración debe estar acompañada de una adecuada anestesia o sedación.

Condiciones que pueden aumentar el efecto de Bromuro de Vecuronio:

Hipopotasemia (por ej.: tras vómitos intensos, diarrea y tratamiento con diuréticos), hipermagnesemia, hipocalcemia (después de transfusiones masivas), hipoproteinemia, deshidratación, acidosis, hipercapnia, caquexia.

Por tanto, los trastornos electrolíticos graves, alteraciones del pH sanguíneo o deshidratación, deben ser corregidos siempre que sea posible.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

Los estudios en animales no indican un efecto en la fertilidad.

Embarazo

No se cuenta con datos suficientes sobre el empleo de bromuro de vecuronio durante el embarazo animal o humano, que permitan determinar un potencial efecto nocivo para el feto. Bromuro de vecuronio solamente debe administrarse a mujeres embarazadas cuando el médico que las atiende decida que los beneficios superan a los riesgos.

Cesárea

Estudios realizados con bromuro de vecuronio, administrado en dosis hasta 0,1 mg/kg, han demostrado la seguridad de su empleo en la cesárea. En la cesárea la dosis no debe exceder los 0,1 mg/kg.

En diversos estudios clínicos bromuro de vecuronio no afecta la valoración del test de Apgar, el tono muscular fetal, ni la adaptación cardiorrespiratoria. Las determinaciones en sangre de cordón umbilical han manifestado que sólo existe una transferencia placentaria muy pequeña de bromuro de vecuronio, que no ha llevado a observar ningún efecto clínico adverso en el recién nacido.

Observación:

La reversión del bloqueo neuromuscular inducido por bromuro de vecuronio, puede inhibirse o resultar insatisfactoria en aquellas pacientes que por toxemia del embarazo reciban sulfato de magnesio, debido a que las sales de magnesio intensifican el bloqueo neuromuscular. En consecuencia, en estas pacientes, las dosis de bromuro de vecuronio deben reducirse y ajustarse cuidadosamente a la respuesta neuromuscular.

Lactancia

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No existen datos en humanos sobre el uso de bromuro de vecuronio durante la lactancia. Sólo debe darse bromuro de vecuronio a mujeres que dan el pecho cuando su médico decida que los beneficios superan los riesgos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Dado que bromuro de vecuronio se utiliza como coadyuvante de la anestesia general, deben tomarse las medidas de precaución usuales tras la anestesia general en pacientes ambulatorios

Dosificación y Grupo Etario:

Posología y forma de administración

Posología

Al igual que otros agentes bloqueantes neuromusculares, Bromuro de Vecuronio sólo debe ser administrado por o bajo la supervisión de médicos expertos, familiarizados con la acción y el uso de estos medicamentos y las dosis deben individualizarse para cada paciente. Para definir la dosificación, deben tenerse en cuenta: método anestésico a utilizar, duración prevista de la intervención quirúrgica, posible interacción con otros fármacos que vayan a ser administrados antes o durante la anestesia y el estado del paciente. Se recomienda el empleo de una técnica de monitorización neuromuscular adecuada para evaluar el bloqueo neuromuscular y su recuperación.

Los anestésicos de inhalación potencian los efectos del bloqueo neuromuscular de Bromuro de Vecuronio. Sin embargo, esta potenciación resulta clínicamente relevante en el transcurso de la anestesia, cuando los agentes volátiles han alcanzado las concentraciones tisulares requeridas para dicha interacción. En consecuencia, deben realizarse ajustes con Bromuro de Vecuronio, administrando dosis de mantenimiento inferiores a intervalos menos frecuentes o utilizando índices de infusión inferiores de Bromuro de Vecuronio durante las intervenciones de larga duración (superiores a 1 hora) bajo anestesia por inhalación.

En pacientes adultos, las siguientes recomendaciones de dosificación pueden servir de pauta general para la intubación traqueal en intervenciones quirúrgicas de corta a larga duración.

Intubación traqueal:

La dosis de intubación estándar en la anestesia de rutina es de 0,08 a 0,1 mg de bromuro de vecuronio por kg de peso corporal, la cual proporciona condiciones de intubación adecuadas en casi todos los pacientes en 90 a 120 segundos.

Dosis de Bromuro de Vecuronio en intervenciones quirúrgicas, tras intubación con suxametonio:

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



0,03 – 0,05 mg de bromuro de vecuronio por kg de peso corporal.

Si se utiliza suxametonio para la intubación, la administración de Bromuro de Vecuronio debe retrasarse hasta que el paciente se haya recuperado clínicamente del bloqueo neuromuscular inducido por suxametonio.

Dosis de mantenimiento:

La dosis de mantenimiento recomendada es de 0,02 – 0,03 mg de bromuro de vecuronio por kg de peso corporal.

Estas dosis de mantenimiento deben administrarse preferentemente cuando la transmisión neuromuscular alcance el 25% de su recuperación.

Administración de Bromuro de Vecuronio por infusión continua

Si se administra Bromuro de Vecuronio por infusión continua, se recomienda administrar primero una dosis de carga y cuando la transmisión neuromuscular comience a recuperarse, iniciar la administración de Bromuro de Vecuronio por infusión. La velocidad de infusión debe ajustarse para mantener una respuesta del 10% de la altura de la respuesta control o mantener una o dos respuestas a la estimulación en tren de cuatro.

En adultos, la velocidad de infusión necesaria para mantener el bloqueo neuromuscular a este nivel se sitúa entre 0,8 – 1,4 µg de bromuro de vecuronio/kg/min. Se recomienda la monitorización continua del bloqueo neuromuscular, dado que la velocidad de infusión requerida varía de un paciente a otro y según el método de anestesia empleado.

Dosificación en geriatría:

Pueden utilizarse las mismas dosis de intubación y mantenimiento que para los adultos más jóvenes (0,08-0,1 mg/kg y 0,02-0,03 mg/kg respectivamente). Sin embargo, la duración de acción se prolonga en ancianos en comparación con personas más jóvenes debido a cambios en los mecanismos farmacocinéticos. El tiempo de inicio de acción en ancianos es similar al de los adultos más jóvenes.

Dosificación en pediatría:

Debido a las posibles variaciones de sensibilidad de la unión neuromuscular, especialmente en recién nacidos (hasta 4 semanas) y probablemente en lactantes hasta 4 meses de edad, se recomienda utilizar una dosis inicial de prueba de 0,01 – 0,02 mg de bromuro de vecuronio por kg de peso corporal, seguida de incrementos de dosis hasta alcanzar una disminución de la respuesta del 90 al 95%. En cirugía neonatal, la dosis no debe exceder de 0,1 mg/kg.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las dosis requeridas por recién nacidos y lactantes (1-12 meses) son las mismas que en adultos. Sin embargo, dado que el tiempo de inicio de acción con Bromuro de Vecuronio en estos pacientes es considerablemente más corto que en adultos y niños, generalmente no es necesario el uso de dosis de intubación altas para alcanzar pronto condiciones de buenas de intubación.

Debido a que la duración de acción y el tiempo de recuperación de Bromuro de Vecuronio son más largos en recién nacidos y lactantes que en niños y adultos, las dosis de mantenimiento deben administrarse con menor frecuencia.

Los niños (2-10 años) requieren dosis superiores. Sin embargo, normalmente son suficientes las mismas dosis de intubación y mantenimiento que para los adultos (0,08-0,1 mg/kg y 0,02-0,03 mg/kg respectivamente). Debido a que la duración de acción es más corta en niños, las dosis de mantenimiento deben administrarse con más frecuencia.

Aunque hay muy poca información sobre la dosificación en adolescentes, se recomienda utilizar las mismas dosis que para los adultos, basándose en el desarrollo fisiológico a esta edad.

Dosificación en pacientes con sobrepeso u obesidad:

En pacientes con sobrepeso u obesidad (definidos como pacientes con un peso corporal superior al 30% o más en relación al peso corporal ideal), deben calcularse las dosis en función del peso corporal ideal.

Dosis altas:

En caso de haber alguna razón para elegir dosis altas en determinados pacientes, se indica que se han utilizado dosis iniciales entre 0,15 – 0,30 mg de bromuro de vecuronio por kg de peso corporal durante cirugía, tanto bajo anestesia con halotano como neuroleptoanestesia, sin efectos cardiovasculares adversos, siempre y cuando se hubiera mantenido adecuadamente la ventilación.

El uso de estas dosis altas de Bromuro de Vecuronio disminuye farmacodinámicamente el tiempo de inicio de acción y aumenta la duración de acción.

Forma de administración

Bromuro de Vecuronio debe administrarse tras su reconstitución. Se administra por vía intravenosa, tanto en bolo como por infusión continua.

Vía de Administración:

Intravenosa.

Interacciones:

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha demostrado que los siguientes fármacos influyen en la magnitud y/o duración de acción de los bloqueantes neuromusculares no despolarizantes:

Efecto de otros fármacos sobre bromuro de vecuronio

Efecto aumentado:

Los anestésicos volátiles halogenados (enflurano, isoflurano, halotano) potencian el bloqueo neuromuscular de bromuro de vecuronio. El efecto sólo es aparente con la dosis de mantenimiento. La reversión del bloqueo con inhibidores anticolinesterasa también puede ser inhibida.

Tras la intubación con suxametonio (succinilcolina).

El uso concomitante a largo plazo de corticosteroides y bromuro de vecuronio en la Unidad de Cuidados Intensivos puede dar lugar a la duración prolongada del bloqueo neuromuscular o miopatía.

Otros fármacos:

Antibióticos: Aminoglicósidos, lincosamida y polipéptidos, acilaminopenicilinas.
Diuréticos, quinidina, sales de magnesio, agentes bloqueantes de los canales de calcio, sales de litio, cimetidina, lidocaína, y administración aguda de fenitoína o agentes betabloqueantes.

Se ha observado recurarización tras la administración postoperatoria de antibióticos aminoglicósidos, lincosamida, polipéptidos y acilaminopenicilinas, quinidina y sales de magnesio.

Efecto disminuido:

Administración crónica previa de fenitoína o carbamazepina.

Efecto variable

La administración de otros agentes bloqueantes neuromusculares no despolarizantes en combinación con bromuro de vecuronio puede atenuar o potenciar el bloqueo neuromuscular, dependiendo del orden de la administración y del agente bloqueante neuromuscular utilizado.

El suxametonio (succinilcolina) administrado después de bromuro de vecuronio puede potenciar o atenuar el efecto bloqueante neuromuscular de bromuro de vecuronio.

Efecto de bromuro de vecuronio sobre otros fármacos

Lidocaína: La combinación de bromuro de vecuronio con lidocaína puede inducir un inicio más rápido de la acción de la lidocaína.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas

Las reacciones adversas son raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$). Las reacciones adversas más frecuentes son cambios en los signos vitales y bloqueo neuromuscular prolongado. Las reacciones adversas que se comunican más frecuentemente durante la farmacovigilancia son “reacciones anafilácticas y anafilactoides” y los síntomas asociados.

Sistema	poco frecuente ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Muy raro ($< 1/10000$)
	raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad Reacción anafiláctica Reacción anafilactoide Shock anafiláctico Shock anafilactoide
Trastornos del sistema nervioso		Parálisis flácida
Trastornos cardiacos	Taquicardia	
Trastornos vasculares	Hipotensión	Colapso circulatorio y shock Rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Broncoespasmo
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Edema angioneurótico Urticaria Erupción Erupción eritematosa
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Pérdida de fuerza muscular ¹ Miopatía esteroidea ¹
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fármaco ineficaz Efecto/Respuesta terapéutica del fármaco	Edema de cara Dolor en la zona de inyección

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema	poco frecuente ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Muy raro ($< 1/10000$)
	raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	
	disminuida Efecto/Respuesta terapéutica del fármaco aumentada	Reacción en la zona de inyección
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Bloqueo neuromuscular prolongado Recuperación retardada de la anestesia	Complicación de las vías respiratorias por anestesia

1 Tras uso prolongado en la Unidad de Cuidados Intensivos

Bloqueo neuromuscular prolongado

La reacción adversa más frecuente al grupo de agentes bloqueantes no despolarizantes consiste en un aumento de la acción farmacológica del fármaco más allá del tiempo necesario, que puede abarcar desde la pérdida de fuerza del músculo esquelético a parálisis del músculo esquelético profunda y prolongada que provocaría una insuficiencia respiratoria o apnea. Se han comunicado unos pocos casos de miopatía tras la utilización de bromuro de vecuronio en la Unidad de Cuidados Intensivos en combinación con corticosteroides.

Reacciones anafilácticas

Aunque muy raramente, se han descrito reacciones anafilácticas graves a agentes bloqueantes neuromusculares, incluyendo bromuro de vecuronio. Las reacciones anafilácticas/anafilactoides normalmente comprenden diversos signos y síntomas, p. ej.: broncoespasmo, trastornos cardiovasculares (p. ej. hipotensión, taquicardia, colapso circulatorio-shock), y trastornos cutáneos (p. ej. angioedema, urticaria). Estas reacciones han sido mortales en algunos casos. Debido a la posible gravedad de estas reacciones, debe asumirse siempre que estas reacciones pueden presentarse y tomar las precauciones necesarias.

Liberación de histamina y reacciones histaminoides

Dado que los agentes bloqueantes neuromusculares pueden inducir la liberación de histamina, tanto a nivel local en el lugar de la inyección como sistémico, siempre deberá tenerse presente la posibilidad de que aparezcan reacciones pruriginosas o

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



eritematosas en el lugar de la inyección y/o reacciones histaminoides generalizadas (anafilactoides).

Estudios experimentales con inyección intradérmica de bromuro de vecuronio han demostrado que la capacidad de este fármaco para inducir la liberación local de histamina es muy débil. Estudios controlados en humanos no han conseguido demostrar una elevación significativa de los niveles plasmáticos de histamina tras la administración intravenosa de bromuro de vecuronio. Hasta el momento, raramente se han manifestado casos de esta índole a lo largo de la extensa utilización que presenta bromuro de vecuronio.

Condición de Venta: Con formula facultativa.

3.1.13.3. ARTICAÍNA CLORHIDRATO + EPINEFRINA BITARTRATO

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo ARTICAÍNA CLORHIDRATO + EPINEFRINA BITARTRATO en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración:

- 40 mg + 0,01 mg / 1mL
- 40 mg + 0,005 mg / 1mL

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Indicado como anestésico local para los procedimientos dentales en adultos y niños mayores de 4 años.

Contraindicaciones:

- En casos de hipersensibilidad a los principios activos o a algunos de los excipientes
- En niños menores de 4 años.
- En pacientes con enfermedad neurológica

Por el componente de articaína, no puede utilizarse en pacientes con:

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Alergia conocida o hipersensibilidad a los anestésicos locales tipo amida.
- Deterioro grave de la iniciación del impulso y del sistema de conducción del corazón (ejemplo, bloqueo A V grado II y III, bradicardia pronunciada).
- Insuficiencia cardíaca agudamente descompensada.
- Hipotensión grave.
- Deficiencia de actividad colinesterasa conocida.
- Diatesis hemorrágica.
- No debe realizarse la inyección en un área inflamada y /o infectada

Debido al contenido de epinefrina, como componente vasoconstrictor, no puede utilizarse en pacientes con:

- Enfermedades cardíacas tales como:

- Angina de pecho inestable
- Infarto de miocardio reciente
- Cirugía reciente de bypass arterial coronario
- Arritmias refractarias y taquicardia paroxística o de alta frecuencia, arritmia continua
- Hipertensión grave no tratada o incontrolada
- Insuficiencia cardíaca congestiva no tratada o incontrolada

- Tratamiento simultáneo con inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) o antidepresivos tricíclicos

Debido al contenido de metabisulfito de sodio como excipiente no está permitido el uso en el caso de:

- Alergia o hipersensibilidad al metabisulfito de sodio
- Asma bronquial grave

Precauciones y advertencias

Advertencias

La dosis real y la dosis máxima deben ser individualizadas, basadas en la edad, el tamaño, el estado físico del paciente y la tasa esperada de absorción sistémica desde el lugar de la inyección.

Este medicamento contiene disulfito de sodio y puede causar reacciones alérgicas graves y broncoespasmo.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Debe administrarse con precaución en pacientes con Deterioro grave de la función renal, con Tirotoxicosis, Glaucoma de ángulo estrecho y/o Feocromocitoma

Tenga en cuenta el riesgo de necrosis local en sujetos hipertensos o diabéticos.

Riesgo de anestesia: se debe evitar que el paciente mastique chicle o comida mientras persista la insensibilidad, debido a que esta puede causar lesiones debidas a mordiscos en labios, mejillas, mucosas y /o lengua.

El uso de este producto no está recomendado para niños menores de 4 años.

Evite la inyección en áreas infectadas e inflamatorias debido a que se presenta una disminución de la efectividad del anestésico local.

Debe usarse con precaución en atletas debido a que este medicamento contiene un ingrediente activo que puede inducir reacción positiva en las pruebas realizadas durante los controles antidopaje.

Precauciones de empleo

Este medicamento debe ser administrado con precaución en pacientes con historial de epilepsia.

Realizar la inyección lenta, con control de aspiraciones repetidas para evitar su aplicación intravascular, en caso de inyección accidental se pueden presentar convulsiones seguidas de paro cardiorrespiratorio. Por ello se debe tener al alcance para uso inmediato el equipo de reanimación, oxígeno, Medicamentos anticonvulsivantes (benzodiacepinas o barbitúricos), miorrelajantes, atropina y vasopresores o epinefrina para una reacción alérgica o anafiláctica graves.

Se debe tener al paciente monitorizado, garantizar una ventilación adecuada y debe controlarse el estado de consciencia del paciente después de cada inyección de anestésica local.

Los síntomas o signos de Inquietud, ansiedad, tinnitus, vértigo, visión borrosa, temblores, depresión o somnolencia pueden advertirnos de toxicidad en el sistema nervioso central debido a Sobredosis o inyección intravascular.

La American Heart Association ha hecho las siguientes recomendaciones con respecto al uso de anestésicos locales con vasoconstrictores en pacientes con enfermedad isquémica: los Vasoconstrictores deben usarse en soluciones anestésicas locales durante un procedimiento dental, solo si está claro que se debe acortar el procedimiento, se debe tener especial cuidado en evitar la inyección intravascular y se debe usar siempre la dosis mínima posible.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante el procedimiento se debe Mantener contacto verbal con el paciente.

Se debe realizar control del INR en pacientes que estén tomando anticoagulantes.

Debido a la presencia de adrenalina, se debe tener mayores precauciones y realizar monitoreo en caso de alteraciones del ritmo, excepto bradicardia, en pacientes con insuficiencia coronaria y/o hipertensión severa.

En caso de insuficiencia hepatocelular grave, puede ser necesario reducir las dosis de articaína, debido al metabolismo principalmente hepático de los anestésicos locales de amida.

La dosis también debe disminuirse en caso de hipoxia, hipercaliemia o acidosis metabólica.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

Embarazo

El uso seguro de anestésicos locales durante el embarazo no se ha establecido debido a que no se conocen los efectos adversos sobre el desarrollo fetal. Sólo debe administrarse durante el embarazo después de una evaluación cuidadosa beneficio/riesgo.

Lactancia

Se desconoce la excreción de articaína y sus metabolitos en la leche materna. Sin embargo, los datos preclínicos de seguridad sugieren que la concentración de articaína en la leche materna no debe alcanzar concentraciones clínicamente relevantes. Por consiguiente, las madres lactantes deberían descartar la primera leche siguiente a la anestesia con articaína

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Aunque los pacientes ensayados no han mostrado deterioro de sus reacciones normales al conducir un vehículo, el dentista debe evaluar en cada caso la posible disminución de la seguridad del paciente cuando maneje un vehículo o maquinaria. El paciente no debe abandonar la clínica antes de que hayan transcurrido al menos 30 minutos después de la inyección.

Dosificación y Grupo Etario:

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Se debe aplicar el menor volumen posible de solución necesario para obtener una anestesia eficaz

Adulto

La dosis depende del tipo de intervención a realizar, no se debe exceder los 7 mg/ Kg de clorhidrato de articaína.

Población pediátrica

Para niños mayores de 4 años

Debe calcularse teniendo en cuenta la edad, el peso y el tipo de intervención a realizar, la dosis máxima es de 5 mg/Kg de clorhidrato de articaína.

La dosis se puede calcular de la siguiente manera:

Peso del niño (en kilogramos) $\times$ 1.33.

Población geriátrica

La mitad de la dosis reservada para adultos debido a que puede producirse un incremento de los niveles plasmáticos de articaína

Tabla 1 dosis recomendadas

Procedimiento	Volumen (mL)	Total dosis (mg)
Infiltración	0.5 - 2.5	20 - 100
Bloqueo nervioso	0.5 – 3.4	20 – 136
Cirugía oral	1 – 5.1	40 - 204

Modo de administración

Verifique que no haya infiltración vascular mediante pruebas de aspiración repetidas, especialmente durante la anestesia regional.

La velocidad de inyección no debe exceder 1 ml de solución por minuto.

Los cartuchos ya abiertos no deben utilizarse en otros pacientes. Los residuos deben ser desechados

Vía de administración:

Subcutánea

Intradérmica

Perineural

Interacciones:

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Asociaciones desaconsejadas

- Debido a la presencia de adrenalina

Guanethidine y afines (antiglaucomatosos): Aumento significativo de la presión arterial (hiperreactividad relacionada con la reducción del tono simpático y / o la inhibición de la entrada de adrenalina en la fibra simpática). Si la combinación no se puede evitar, use con precaución la dosis más baja de simpaticomiméticos (adrenalina)

Asociaciones sujetas a precauciones de uso.

- Debido a la presencia de adrenalina:

Anestésicos volátiles halogenados: Trastornos graves del ritmo ventricular (aumento de la reactividad cardíaca). Si debe utilizarse disminuya la dosis de adrenalina al límite, por ejemplo: menos de 0.1 mg de adrenalina en 10 minutos o 0.3 mg en una hora en adultos.

Antidepresivos tricíclicos: Hipertensión paroxística con posibles alteraciones del ritmo (inhibición de la entrada de adrenalina en la fibra simpática). Si debe utilizarse disminuya la dosis de adrenalina al límite, por ejemplo: menos de 0.1 mg de adrenalina en 10 minutos o 0.3 mg en una hora en adultos.

Antidepresivos serotoninérgicos-noradrenérgicos: (*descritos para minalcipran y venlafaxina*): Hipertensión paroxística con posibles alteraciones del ritmo (inhibición de la entrada de adrenalina en la fibra simpática). Si debe utilizarse disminuya la dosis de adrenalina al límite, por ejemplo: menos de 0.1 mg de adrenalina en 10 minutos o 0.3 mg en una hora en adultos.

IMAO no selectivos (*iproniazida*) y selectivo A: Aumento de la acción hipertensiva de la adrenalina, Utilizar solo bajo estricto control médico.

La epinefrina puede inhibir la liberación de insulina en el páncreas y, por consiguiente, disminuir el efecto de los hipoglicemiantes orales.

La administración simultánea de β -bloqueantes no-cardioselectivos puede llevar a un incremento de la presión sanguínea debido a la epinefrina.

Durante el tratamiento con inhibidores de la coagulación sanguínea se incrementa el riesgo de hemorragia.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Algunos anestésicos como el halotano, ciclopropano y el tricloroetileno pueden sensibilizar el corazón a las catecolaminas y, por lo tanto, inducir arritmias tras la administración de articaína / epinefrina.

Reacciones adversas:

Al igual que con todos los anestésicos utilizados en odonto-estomatología, puede ocurrir lipotimia.

Debido a la presencia de disulfito de sodio, el riesgo de reacciones alérgicas, incluida la reacción anafiláctica y el broncoespasmo.

Las reacciones adversas de este grupo de medicamentos generalmente están relacionadas con la dosis, esta ocasiona altas concentraciones del anestésico a nivel plasmático debidas a la administración intravascular inadvertida. Causada por una sobredosificación o por la rápida absorción en el lugar de la inyección, así como una menor tolerancia del paciente, Idiosincrasia, o hipersensibilidad.

- Debido al componente anestésico local articaína, pueden producirse las siguientes reacciones adversas:
 - Trastornos cardiovasculares

Raros: (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Disminución de la frecuencia cardíaca, hipotensión.

Caída de la presión sanguínea, trastornos de la conducción del impulso cardíaco, bradicardia, asistolia, parada cardiovascular.

- Trastornos del sistema nervioso

Raros: (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Sabor metálico, tinnitus, vértigo, náuseas, vómitos, inquietud, ansiedad, guiños, agitación, nerviosismo, nistagmus, logorrea, dolor de cabeza, incremento en la tasa respiratoria. Parestesia de los labios, de la lengua o de ambos.

Estas señales, cuando aparecen, requieren medidas correctoras rápidas para prevenir un posible empeoramiento.

Somnolencia, confusión, temblores, espasmo muscular, crisis tónico-clónicas, coma y parálisis respiratoria.

- Trastornos respiratorios

Raros: (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Taquipnea, después bradipnea, que puede conducir a apnea.

Acta No. 23 de 2019 SEM

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



Reacciones alérgicas

Muy raras: (<1/10.000 incluyendo casos aislados)

Pueden observarse manifestaciones de hipersensibilidad a la articaína, tales como: rash, prurito edematoso, prurito y eritema, así como también náuseas, diarrea, jadeos o anafilaxia. Se ha reportado reactividad cruzada a la articaína en pacientes con hipersensibilidad retardada a la prilocaína.

En general, los pacientes con hipersensibilidad demostrada a la articaína u otras amidas deben recibir un anestésico local del grupo estérico para procedimientos sucesivos.

La administración de grandes dosis de articaína puede producir metahemoglobinemia en pacientes con metahemoglobinemia subclínica.

- Debido al contenido de epinefrina como componente vasoconstrictor, pueden producirse las siguientes reacciones adversas:
 - Trastornos cardiovasculares

Raros: (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Sensación de calor, sudoración, aceleración del pulso, dolores de cabeza tipo migraña, incremento de la presión sanguínea, trastornos de angina de pecho, taquicardias, taquiarritmias y parada cardiovascular, así como tampoco se puede excluir una tumefacción edematosa del tiroides.

- Debido al contenido de metabisulfito de sodio como excipiente se pueden presentar en casos aislados las siguientes reacciones adversas:

Particularmente en asmáticos bronquiales pueden producirse reacciones alérgicas o reacciones de hipersensibilidad, que se manifiestan con vómitos, diarrea, respiración sibilante, ataque asmático agudo, enturbiamiento de la consciencia o shock.

- Debido al contenido de articaína y epinefrina se pueden presentar las siguientes reacciones adversas:

Trastornos del sistema nervioso

Se ha descrito la aparición de parálisis facial nerviosa con dos semanas de retraso con articaína/epinefrina, persistiendo el acontecimiento 6 meses después.

La aparición simultánea de varias complicaciones y reacciones adversas puede interferir en el cuadro clínico.

Sobredosis

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La toxicidad se puede presentar por dos situaciones, una es inmediatamente por administración intravascular accidental, o condiciones anormales de absorción, por ejemplo, en tejidos inflamados o intensamente vascularizados y la verdadera sobredosis que se presenta de forma más tardía por la administración de una dosis elevada de anestesia.

Los síntomas que se presentan son:

- En el sistema nervioso central:

Nerviosismo, agitación, bostezo, temblor, aprensión, nistagmo, logorrea, cefalea, náuseas, acúfenos.

Estos signos de alarma indican que el paciente requiere de hiperventilación, así como de un monitoreo cuidadoso para prevenir convulsiones o depresión del SNC.

- En el sistema respiratorio:

La taquipnea luego bradipnea puede conducir a la apnea.

- Sobre el sistema cardiovascular:

Taquicardia, bradicardia, depresión cardiovascular con hipotensión que puede provocar colapso, alteraciones del ritmo (extrasístoles ventriculares, fibrilación ventricular), alteraciones de la conducción (bloqueo atrioventricular). Estas manifestaciones cardíacas pueden conducir a un paro cardíaco.

Conducta

- Medidas básicas generales:

Se debe interrumpirse la aplicación del anestésico local.

Buscar signos clínicos que comprometan la respiración, circulación y/o conciencia en busca de identificar la alteración para realizar un diagnóstico.

Se debe indicar al paciente que hiperventile, se debe iniciar oxigenación, obtener un acceso intravenoso y vigilar signos vitales

- Medidas especiales

Hipertensión: Elevación de la parte superior del cuerpo, si es necesario se administrará nifedipino sublingual.



Convulsiones: Se protegerá al paciente de daños simultáneos, si fuera necesario se administrarán benzodiacepinas (por ejemplo, diazepam i.v.)

Hipotensión: Posición horizontal, si fuera necesario infusión intravascular de una solución electrolítica completa, vasopresora (ejemplo, etilefrina i.v.)

Bradicardia: Atropina i.v.

Shock anafiláctico: Ponerse en contacto con un médico de urgencia, mientras tanto, posición de shock, infusión generosa de una solución electrolítica completa, si fuera necesario epinefrina i.v., cortisona i.v.

Parada cardiovascular: Reanimación cardiopulmonar inmediata, ponerse en contacto con el médico de urgencia.

Condición de Venta:
Con fórmula facultativa

Adicionalmente, la concentración de principio activo y forma farmacéutica fueron incluidos en Norma Farmacológica 19.6.0.0.N10

3.1.13.4. FINASTERIDA

CONCEPTO: La presente unificación relacionada con información de seguridad aplica para todos los productos con el principio activo Finasterida en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

Concentración:

5 mg

Forma farmacéutica:

Cápsula blanda

Tableta

Indicaciones:

Tratamiento sintomático de la hiperplasia prostática benigna

Contraindicaciones:

El uso de Finasterida no está indicado en mujeres ni en niños.

Finasterida está contraindicada en las siguientes situaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Embarazo – Uso en mujeres que están o pudieran quedarse embarazadas, Exposición a finasterida – Riesgo para el feto varón).

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Generales

Los pacientes con gran volumen de residuo urinario y/o una disminución intensa del flujo urinario, deben ser cuidadosamente controlados a fin de evitar complicaciones obstructivas. Deberá considerarse la posibilidad de una intervención quirúrgica.

Efectos sobre el antígeno prostático específico (PSA) y la detección del cáncer de próstata

No se ha demostrado un efecto clínico beneficioso en los pacientes con cáncer de próstata tratados con finasterida. Se monitorizó a pacientes con HPB y niveles de antígeno prostático específico (PSA) elevados en estudios clínicos controlados con determinación seriada de PSA y biopsias prostáticas repetidas. En estos estudios de HPB, no parecía que finasterida alterase la tasa de detección del cáncer de próstata, y la incidencia global de cáncer de próstata no varió significativamente en los pacientes tratados con finasterida o con placebo.

Antes de comenzar el tratamiento con finasterida, y periódicamente durante su administración, se recomienda realizar un tacto rectal y otras evaluaciones dirigidas al diagnóstico del cáncer de próstata. También se utilizan los niveles séricos PSA para detectar el cáncer de próstata. Generalmente, un nivel basal de PSA > 10 ng/ml (Hybritech) exige realizar una nueva evaluación y considerar la biopsia; si existen niveles de PSA comprendidos entre 4 y 10 ng/ml, se recomienda efectuar una nueva evaluación. Existe un solapamiento notable en los niveles de PSA entre los varones con y sin cáncer de próstata. Por consiguiente, los valores de PSA dentro de los límites de referencia normales en varones con HPB no descartan el cáncer de próstata, independientemente del tratamiento con finasterida. Un valor basal de PSA < 4 ng/ml no excluye la existencia de cáncer de próstata.

Finasterida produce un descenso aproximado del 50 % de las concentraciones séricas de PSA en pacientes con HBP, incluso con cáncer de próstata. Al evaluar los datos de los niveles séricos de PSA en los pacientes con HBP tratados con finasterida, es preciso tener en cuenta este descenso, que no descarta la presencia concomitante de un cáncer de próstata. Este descenso es previsible en el intervalo entero de valores de PSA, aunque puede variar en cada paciente. En el análisis de los datos del PSA de más de 3.000 pacientes incluidos en el Estudio sobre la Eficacia y la Seguridad a Largo Plazo de finasterida (PLESS), realizado durante 4 años según un diseño doble ciego y controlado con placebo, se confirmó que, en los pacientes típicos tratados con finasterida durante al menos seis meses, los valores de PSA deben multiplicarse por dos para su comparación con los límites normales de los varones no tratados. Este ajuste permite mantener la sensibilidad y especificidad de la determinación del PSA y su capacidad para detectar el cáncer de próstata.

Es preciso evaluar cuidadosamente todo aumento sostenido de los niveles de PSA en los pacientes tratados con finasterida, sin olvidar el posible incumplimiento del tratamiento con finasterida.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El porcentaje de PSA libre (libre de la fracción total de PSA) no desciende significativamente con finasterida. La relación de PSA libre y total permanece constante incluso bajo la influencia de finasterida. Cuando el porcentaje de PSA libre se utiliza como ayuda en la detección del cáncer de próstata, no es necesario ajustar su valor.

Riesgo de cursar con trastornos sexuales, entre las cuales puede presentar disminución de la libido, disfunción eréctil, y trastornos de la eyaculación.

Interacciones entre el fármaco y las pruebas analíticas

Efecto sobre los niveles del PSA

La concentración sérica de PSA guarda relación con la edad y el volumen prostático del paciente, y el volumen prostático guarda relación con la edad del paciente. Al evaluar las determinaciones analíticas del PSA es preciso considerar que los niveles del PSA descienden en los pacientes tratados con finasterida. En la mayoría de los pacientes se observa un descenso rápido del PSA en los primeros meses de tratamiento, y a partir de este momento los niveles de PSA se estabilizan en un nuevo nivel basal. Este nivel basal post tratamiento es aproximadamente la mitad del valor previo al tratamiento. Por consiguiente, como norma general, en los pacientes tratados con finasterida durante al menos seis meses los valores de PSA deben multiplicarse por dos a efectos de comparación con los límites normales en varones no tratados.

Cáncer de mama en varones

Se ha notificado cáncer de mama en varones tratados con 5 mg de finasterida durante los ensayos clínicos y en la post-comercialización. El médico debe indicar a sus pacientes para que notifiquen inmediatamente cualquier cambio en su tejido de la mama, como bultos, dolor, ginecomastia o secreción del pezón.

Uso en pediatría

No está recomendado el uso de Finasterida en niños.

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de finasterida.

Alteraciones del estado de ánimo y depresión

Se han notificado alteraciones del estado de ánimo, incluido estado de ánimo deprimido, depresión y, con menor frecuencia, ideación suicida en pacientes tratados con finasterida 5 mg. Se debe supervisar a los pacientes en relación a síntomas psiquiátricos y si estos ocurren, se debe indicar al paciente que busque consejo médico.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Embarazo y lactancia

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Embarazo

Finasterida está contraindicada en las mujeres que estén o puedan quedarse embarazadas.

Dada la capacidad que poseen los inhibidores de la 5 α -reductasa de tipo II para inhibir la conversión de la testosterona en dihidrotestosterona, estos medicamentos, incluida finasterida, pueden producir malformaciones de los genitales externos en los fetos varones cuando se administran a la mujer embarazada.

Exposición a finasterida - riesgo para el feto varón

Las mujeres que estén o pudieran quedarse embarazadas no deben manipular comprimidos machacados o partidos de finasterida, dada la posible absorción de finasterida y el consiguiente riesgo potencial para el feto varón. Los comprimidos de finasterida tienen un recubrimiento que evita el contacto con el principio activo cuando se manipulan normalmente, siempre que los comprimidos no se partan ni se machaquen.

Se han recuperado pequeñas cantidades de finasterida del semen de sujetos tratados con 5 mg/día de finasterida. Se desconoce si el feto varón puede verse afectado adversamente si su madre se expone al semen de un paciente que está siendo tratado con finasterida. Se recomienda al paciente minimizar la exposición del semen a su pareja si esta está o pudiera quedarse embarazada.

Fertilidad

No se dispone de datos a largo plazo sobre fertilidad en seres humanos, y no se han realizado estudios específicos en varones subfértiles. Los pacientes varones que planificaban tener un hijo fueron inicialmente excluidos de los ensayos clínicos. Aunque los estudios en animales no mostraron efectos negativos relevantes en fertilidad, después de la comercialización se recibieron informes espontáneos de infertilidad y/o calidad seminal pobre. En algunos de estos informes, los pacientes tuvieron otros factores de riesgo que pudieron haber contribuido a la infertilidad. La normalización o mejora de la calidad seminal ha sido notificada después de la interrupción de finasterida.

Lactancia

Finasterida no está indicada para uso en mujeres.

Se desconoce si finasterida se excreta en la leche materna.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay información disponible que indique que es probable que la finasterida afecte la capacidad para conducir o usar máquinas.

Dosificación y Grupo Etario

Posología

Adultos

La posología recomendada es un comprimido diario de 5 mg, con o sin alimento.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aunque la mejoría puede verse en un periodo corto de tiempo, puede ser necesario el tratamiento durante al menos 6 meses para poder determinar objetivamente si se ha alcanzado una respuesta satisfactoria al tratamiento.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis, aunque los estudios farmacocinéticos indicaron una ligera disminución en la eliminación de finasterida en los pacientes mayores de 70 años.

Insuficiencia hepática

No existen datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de los pacientes con grados variables de insuficiencia renal (aclaramientos de creatinina de hasta 9 ml/min), dado que los estudios farmacocinéticos en insuficiencia renal no indicaron ningún cambio de la eliminación de finasterida. No se ha estudiado el uso de finasterida en pacientes en hemodiálisis.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de finasterida en niños.

Finasterida está contraindicada en niños.

Forma de administración

Vía oral solo.

Los comprimidos se deben tragar enteros y no deben ser divididos o machacados.

Finasterida se puede administrar solo o en combinación con el alfabloqueante doxazosina.

Interacciones con otras drogas y otras formas de interacción:

No se han identificado interacciones medicamentosas de importancia clínica. Finasterida se metaboliza principalmente, aunque no parece afectar significativamente, vía el sistema del citocromo P450 3A4. Aunque se estima que el riesgo de que finasterida afecte la farmacocinética de otros fármacos es pequeño, es probable que los inhibidores e inductores de citocromo P450 3A4 afecten la concentración plasmática de finasterida. Sin embargo, en base a los márgenes de seguridad establecidos, cualquier aumento debido al uso concomitante de tales inhibidores es improbable que tenga significación clínica. Finasterida no parece afectar de forma importante al sistema enzimático citocromo P450. Se han realizado pruebas en seres humanos con propranolol, digoxina, glibenclamida, warfarina, teofilina y fenazona sin encontrar interacciones significativas.

Reacciones Adversas:

Los efectos adversos más comunes son impotencia y reducción de la libido. Estos efectos aparecen generalmente al comienzo del tratamiento y en la mayoría de los pacientes son de naturaleza transitoria en el tratamiento continuado.

Acta No. 23 de 2019 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos y/o durante el uso después de la comercialización se enumeran en la tabla siguiente.

La frecuencia de las reacciones adversas se determina como sigue:

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

No se puede determinar la frecuencia de las reacciones adversas notificadas después de la comercialización ya que proceden de notificaciones espontáneas.

Sistema de órganos	Frecuencia: efecto adverso
investigaciones	<i>Frecuentes</i> : disminución del volumen de eyaculación.
Condiciones del corazón	<i>Desconocido</i> : palpitaciones.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.	<i>Poco frecuentes</i> : erupción <i>Desconocido</i> : prurito, urticaria.
Trastornos del sistema inmunológico	<i>Desconocido</i> : reacciones de hipersensibilidad que incluyen angioedema (hinchazón de los labios, lengua, garganta y cara)
Trastornos hepatobiliares	<i>Desconocido</i> : aumento de las enzimas hepáticas.
Sistema reproductivo y trastornos mamarios.	<i>Frecuencia</i> : impotencia <i>Poco frecuentes</i> : trastorno de la eyaculación, dolor en los senos, agrandamiento de los senos. <i>Desconocido</i> : dolor testicular, la disfunción eréctil continuó después de la interrupción del tratamiento; Infertilidad masculina y / o mala calidad del esperma .
Trastornos psiquiátricos	<i>Frecuente</i> : disminución de la libido <i>Desconocido</i> : depresión, disminución de la libido que puede continuar después de interrumpir el tratamiento, ansiedad.

Además en los ensayos clínicos y en los estudios post-comercialización se ha detectado cáncer de pecho en varones.

Tratamiento médico de los síntomas prostáticos (TMSP)

El estudio TMSP comparó finasterida 5 mg/día (n=768), doxazosina 4 u 8 mg/día (n=756), el tratamiento combinado de finasterida 5 mg/día y doxazosina 4 u 8 mg/día (n=786) y placebo (n=737). En este estudio, el perfil de seguridad y tolerancia del tratamiento combinado fue normalmente consecuente con los perfiles de los componentes individuales. La incidencia de los trastornos de la eyaculación en pacientes sometidos a terapia combinada fue comparable a la suma de las incidencias

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de esta reacción adversa con las dos monoterapias.

Otros datos a largo plazo

En un estudio controlado con placebo de 7 años de duración que incluía 18.882 varones sanos, de los que se disponía de datos de biopsia de próstata con aguja de 9.060 de ellos, se detectó cáncer de próstata en 803 (18,4 %), varones tratados con finasterida y 1.147 (24,4 %) varones que recibieron placebo. En el grupo de finasterida, 280 (6,4 %) varones tuvieron cáncer de próstata con puntuaciones de Gleason de 7 – 10 detectadas mediante biopsia con aguja frente a 237 (5,1 %) varones del grupo de placebo. Los análisis adicionales sugieren que el aumento en la prevalencia de cáncer de próstata de alto grado observado en el grupo con finasterida puede explicarse mediante una detección de sesgo debida al efecto de finasterida sobre el volumen prostático. Del total de casos de cáncer de próstata diagnosticados en este estudio, aproximadamente 98 % se clasificaron como intracapsulares (fase clínica T1 o T2) en el diagnóstico. No se conoce la significancia clínica de los datos 7 – 10 de Gleason.

Cáncer de mama

Durante el estudio TMSP, que recluta 3.047 hombres durante 4 - 6 años, para comparar finasterida con placebo y un comparador activo, se detectaron 4 casos de cáncer de mama en hombres tratados con finasterida. No se detectaron casos de cáncer de mama masculinos en pacientes que no estuvieron en tratamiento con finasterida. En el estudio PLESS que implicaba a 3.040 hombres se comunicaron dos casos de cáncer de mama en pacientes tratados con placebo pero ninguno en sujetos tratados con finasterida durante un periodo de 4 años. No hay diferencia en los índices de cáncer de mama registrados en el estudio PCPT que involucraba a 18.882 hombres durante un periodo de 7 años; un caso se notificó en el grupo de finasterida y un segundo caso en el grupo placebo.

Durante el periodo post-comercialización se han comunicado casos de cáncer de mama en hombres que tomaban finasterida 5 mg. La relación entre el uso de finasterida a largo plazo y el cáncer de mama en varones es todavía desconocido.

Hallazgos en las pruebas analíticas

Deberá tenerse en cuenta, cuando se evalúen las determinaciones analíticas de PSA, el hecho de que los niveles de PSA se encuentran disminuidos en pacientes tratados con finasterida.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Sobredosis:

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes han recibido dosis únicas de hasta 400 mg de finasterida y dosis múltiples de hasta 80 mg/día durante tres meses sin que se observaran reacciones adversas.

No se recomienda ningún tratamiento específico de la sobredosis de finasterida.

Adicionalmente, las concentraciones del principio activo y formas farmacéuticas fueron incluidos en la Norma Farmacológica 9.2.1.0.N20.

3.1.13.5. CAPECITABINA

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo capecitabina, en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración:

- Cada tableta contiene 150mg de Capecitabina
- Cada tableta contiene 500mg de Capecitabina

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones

Cáncer de mama

Está indicado, como monoterapia o biterapia en el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzada o metastásico resistente a una pauta antineoplásica con un taxano y una antraciclina, o cuando no está indicado proseguir el tratamiento antraciclínico.

Cáncer colorrectal, está indicado como tratamiento adyuvante en el cáncer de colon.

Está indicado como tratamiento de primera línea en el cáncer colorrectal metastásico.

Segunda línea en cáncer de colon – Adultos.

Cáncer gástrico. Está indicado como tratamiento de primera línea en el cáncer gástrico avanzado.

La biterapia con gemcitabina y capecitabina, o temozolomida y capecitabina, o el esquema de capecitabina, docetaxel y gemcitabina está indicada en el tratamiento de cáncer pancreático metastásico o localmente avanzado.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones

Está contraindicado en pacientes alérgicos a la capecitabina o cualquier otro de sus componentes.

Está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones graves o inesperadas a las fluoropirimidinas o alérgicos al fluorouracilo.

Al igual que sucede con otras fluoropirimidinas, está contraindicado en los pacientes con deficiencia conocida de DPD (Dihidropirimidina deshidrogenasa).

Capecitabina no debe administrarse con la sorivudina o sus análogos químicamente afines, como la brivudina.

Capecitabina está contraindicado en los pacientes con insuficiencia renal grave. Las contraindicaciones del docetaxel, gemcitabina y temozolomida se aplican también a las terapias combinadas con estos medicamentos con capecitabina.

Precauciones y advertencias

Advertencias y precauciones serias

- La insuficiencia renal aguda secundaria a deshidratación puede ser fatal. Si se produce una deshidratación de grado 2 (o superior), el tratamiento con capecitabina debe interrumpirse de inmediato y la deshidratación debe corregirse.
 - Similar a la de otras pirimidinas fluoradas, se ha observado muerte súbita debida a cardiotoxicidad con capecitabina.
 - Capecitabina puede inducir reacciones cutáneas graves como el síndrome de manos y pies, el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. Si ocurre un evento de grado 2 (o superior), la administración de capecitabina debe interrumpirse de inmediato.
 - La toxicidad grave (por ejemplo, estomatitis, diarrea, inflamación de la mucosa, neutropenia y neurotoxicidad) asociada con 5-FU se ha atribuido a una deficiencia de la actividad de DPD, una enzima involucrada en la degradación del fluorouracilo. Se han reportado muertes.
- Las pruebas para detectar la deficiencia de DPD deben considerarse antes del tratamiento, según la disponibilidad local y las pautas actuales.
- Se han notificado parámetros de coagulación y / o sangrado alterados en pacientes que toman capecitabina concomitantemente con anticoagulantes derivados de la cumarina, como la warfarina.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes que toman anticoagulantes derivados de la cumarina concomitantemente con capecitabina deben ser monitoreados regularmente para detectar alteraciones en sus parámetros de coagulación (TP o INR) y la dosis de anticoagulante debe ajustarse en consecuencia.

General

Si se produce toxicidad en el tratamiento, capecitabina debe interrumpirse hasta que el evento se resuelva, o la gravedad disminuya cuando ocurran las siguientes toxicidades con una gravedad de grado 2 o mayor: diarrea, síndrome mano-pie, náuseas, hiperbilirrubinemia, vómitos o estomatitis.

Los pacientes y los cuidadores de los pacientes deben ser informados de los efectos adversos esperados de capecitabina, en particular de diarrea, náuseas, vómitos, síndrome de manos y pies y estomatitis. La administración oral frecuente de capecitabina permite adaptaciones de dosis específicas para el paciente durante la terapia. La mayoría de las reacciones adversas son reversibles y no requieren interrupción, aunque es posible que sea necesario suspender o reducir las dosis. Se debe enseñar a los pacientes a reconocer e informar las toxicidades comunes de grado 2 asociadas con el tratamiento con capecitabina.

Si capecitabina se prescribe en combinación con docetaxel, los pacientes y los cuidadores de los pacientes deben ser informados de los efectos adversos esperados de la combinación de capecitabina y docetaxel.

Diarrea: los pacientes que experimentan diarrea de grado 2 (un aumento de 4 a 6 deposiciones / día o heces nocturnas) o más deben recibir instrucciones para dejar de tomar capecitabina de inmediato.

Los agentes antidiarreicos estándar (por ejemplo, loperamida) deben prescribirse para el control de los síntomas.

Náuseas: se debe indicar a los pacientes que experimentan náuseas de grado 2 (la ingesta de alimentos disminuyó significativamente pero que pueden comer de forma intermitente) o más para que deje de tomar capecitabina inmediatamente. Se deben prescribir agentes estándar contra las náuseas para el control de los síntomas.

Vómitos: los pacientes que experimentan vómitos de grado 2 (2 a 5 episodios en un período de 24 horas) o más deben recibir instrucciones para dejar de tomar capecitabina de inmediato. Los agentes antieméticos estándar deben prescribirse para el control de los síntomas.

Síndrome de manos y pies: los pacientes que experimentan síndrome de manos y pies de grado 2 (eritema doloroso e hinchazón de las manos y / o pies y / o molestias que

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



afectan las actividades de la vida diaria de los pacientes) o más deben recibir instrucciones para dejar de tomar capecitabina inmediatamente.

Estomatitis: los pacientes que experimentan estomatitis de grado 2 o mayor (eritema doloroso, edema o úlceras, pero pueden comer) deben recibir instrucciones para dejar de tomar capecitabina inmediatamente.

El tratamiento sintomático se debe prescribir.

Efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Capecitabina tiene una influencia moderada en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe recomendar a los pacientes que tengan cuidado al conducir o usar máquinas si experimentan reacciones adversas como mareos, fatiga y náuseas durante el tratamiento con capecitabina.

Carcinogénesis y mutagénesis

Aunque no hubo evidencia de potencial oncogénico de capecitabina en un estudio de carcinogenicidad de dos años en ratones, de forma similar a otros análogos nucleósidos (es decir, 5-FU), la capecitabina se mostró clastógena en linfocitos humanos (*in vitro*) y produjo una tendencia positiva en las pruebas de micronúcleos en células de la médula ósea de ratones (*in vivo*).

Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas mientras reciben el tratamiento con capecitabina y que se les brinde el asesoramiento adecuado si actualmente no están usando anticonceptivos. Se aconseja a los varones que no engendren durante el tratamiento.

Cardiovascular

El espectro de cardiotoxicidad observado con capecitabina es similar al de otras pirimidinas fluoradas. Esto incluye infarto de miocardio, angina, arritmias, paro cardíaco, muerte súbita, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca y cambios electrocardiográficos. Estos eventos adversos pueden ser más comunes en pacientes con antecedentes de enfermedad arterial coronaria. No se ha realizado un estudio exhaustivo de evaluación de la prolongación del intervalo QT de capecitabina.

Endocrino y metabolismo

Deshidratación

La deshidratación se debe prevenir o corregir al inicio. Los pacientes con anorexia, astenia, náuseas, vómitos o diarrea pueden deshidratarse rápidamente. Si se produce deshidratación de grado 2 (o superior), el tratamiento con capecitabina debe interrumpirse de inmediato y la deshidratación debe corregirse. El tratamiento no debe reiniciarse hasta que el paciente esté rehidratado y se haya corregido o controlado

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cualquier causa precipitante. Las modificaciones de dosis aplicadas se deben aplicar para el evento adverso precipitante según sea necesario.

La deshidratación puede causar insuficiencia renal aguda, especialmente en pacientes con función renal comprometida preexistente o cuando se administra capecitabina concomitantemente con agentes nefrotóxicos conocidos.

Se han notificado resultados fatales de insuficiencia renal en estas situaciones.

Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)

En raras ocasiones, efectos secundarios graves e imprevistos (Por ejemplo: estomatitis, diarrea, inflamación de las mucosas, neutropenia y neurotoxicidad) asociados al 5-FU se han atribuido a una deficiencia de dihidropirimidina-deshidrogenasa (DPD). Los pacientes con una actividad baja o nula de DPD, una enzima que interviene en la degradación del fluorouracilo, tienen un riesgo elevado de sufrir reacciones graves, potencialmente mortales o mortales causadas por el fluorouracilo. Los pacientes con ciertas mutaciones heterocigotas compuestas por el locus del gen DPYD que causan la ausencia completa de actividad de la DPD tienen el mayor riesgo de sufrir reacciones adversas potencialmente mortales o mortales; no se debe tratar tales pacientes con capecitabina. Ninguna dosis ha sido demostrado ser segura en los pacientes con ausencia completa de la actividad de la DPD.

En los pacientes con deficiencia parcial de la DPD en los que se considere que los beneficios del tratamiento con capecitabina superan a los riesgos (teniendo en cuenta la idoneidad de un régimen alternativo de quimioterapia que no contenga una fluoropirimidina), se administrará el tratamiento con la máxima cautela, comenzando con una reducción sustancial de la dosis, vigilando posteriormente al paciente con frecuencia ajustando la dosis según las reacciones adversas.

En los pacientes con deficiencia de la DPD no diagnosticada que son tratados con capecitabina, pueden producirse reacciones adversas potencialmente mortales que se manifiestan como una sobredosis aguda. El tratamiento se suspenderá inmediatamente si se producen eventos adversos agudos de grado 2-4. La retirada permanente se planteará en función de la evaluación clínica del inicio, la duración y la gravedad de las reacciones observadas.

Gastrointestinal

Diarrea

Capecitabina con mucha frecuencia induce diarrea, que a veces puede ser grave. Los pacientes con diarrea grave deben ser controlados cuidadosamente y, si se deshidratan, deben recibir un reemplazo de líquidos y electrolitos. Si ocurre diarrea de grado 2 (o superior), la administración de capecitabina debe interrumpirse

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inmediatamente hasta que la diarrea se resuelva o disminuya en intensidad hasta el grado 13. Los agentes antidiarreicos estándar (por ejemplo, loperamida) deben iniciarse, según sea médicamente apropiado, tan pronto como sea posible. La reducción de dosis se debe aplicar según sea necesario. Se ha notificado enterocolitis necrotizante (tiflitis).

Hematológica

En 251 pacientes con cáncer de mama metastásico que recibieron capecitabina en combinación con docetaxel, el 68% tenía neutropenia de grado 3 o 4, el 2,8% tenía trombocitopenia de grado 3 o 4 y el 9,6% tenía anemia de grado 3 o 4.

En 875 pacientes con cáncer de mama metastásico o colorrectal que recibieron monoterapia con capecitabina, el 3,2%, el 1,7% y el 2,4% de los pacientes presentaron neutropenia de grado 3/4, trombocitopenia y disminución de la hemoglobina, respectivamente.

Los pacientes con recuentos basales de neutrófilos de $<1.5 \times 10^9 / L$ y / o recuentos de trombocitos de $<100 \times 10^9 / L$ no deben tratarse con capecitabina.

Se han notificado parámetros de coagulación y / o sangrado alterados en pacientes que toman capecitabina concomitantemente con anticoagulantes derivados de la cumarina, como la warfarina. Estos eventos ocurrieron dentro de varios días y hasta varios meses después de iniciar el tratamiento con capecitabina y, en algunos casos, dentro de un mes después de dejar de tomar capecitabina. Estos eventos ocurrieron en pacientes con y sin metástasis hepáticas.

Hepática / biliar

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática deben ser monitoreados cuidadosamente cuando se administra capecitabina. Se desconoce el efecto de la insuficiencia hepática no debida a metástasis hepáticas y la insuficiencia hepática grave sobre la disposición de la capecitabina

Hiperbilirrubinemia

En 251 pacientes con cáncer de mama metastásico que recibieron una combinación de capecitabina y docetaxel, se produjo hiperbilirrubinemia de grado 3 y 4 en el 6,8% (n = 17) y el 2% (n = 5), respectivamente.

En 875 pacientes con cáncer de mama metastásico o colorrectal tratados con capecitabina monoterapia, la hiperbilirrubinemia de grado 3 ocurrió en 133 (15.2%) y la hiperbilirrubinemia de grado 4 ocurrió en 34 (3.9%) pacientes con cáncer de mama metastásico o colorrectal. Si se producen aumentos de bilirrubina de grado 2, 3 o 4

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



relacionados con el fármaco, la administración de capecitabina debe interrumpirse inmediatamente hasta que la hiperbilirrubinemia se resuelva o disminuya en intensidad hasta el grado 1. Después de hiperbilirrubinemia de grado 3 o 4, deben disminuirse las dosis posteriores de capecitabina.

Inmune

Capecitabina puede inducir reacciones cutáneas graves, como el síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y la necrólisis epidérmica tóxica (TEN). Capecitabina debe suspenderse permanentemente en pacientes que experimenten una reacción cutánea grave posiblemente atribuible al tratamiento con Capecitabina.

En raras ocasiones, se han observado toxicidades graves inesperadas y potencialmente fatales, incluida la neutropenia, que conducen a infecciones sistémicas locales y fatales después de la exposición a capecitabina.

Neurológico

Se ha identificado una leucoencefalopatía de reacción adversa muy rara durante la exposición posterior a la comercialización.

Renal

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina calculado 30-50 ml / min [Cockcroft and Gault]), se recomienda una reducción de la dosis al 75% de la dosis inicial de capecitabina cuando se usa como monoterapia o en combinación con docetaxel, según los datos farmacocinéticos y de seguridad. Se recomienda un monitoreo cuidadoso y una pronta interrupción del tratamiento si el paciente desarrolla un evento adverso de grado 2, 3 o 4, con el ajuste de la dosis.

Los médicos deben tener cuidado cuando se administra capecitabina a pacientes con insuficiencia renal. Como se observó con 5-FU, la incidencia de eventos adversos de grado 3 o 4 relacionados con el tratamiento fue mayor en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina calculado de 30 a 50 ml / min).

Piel

Síndrome de manos y pies

El síndrome de manos y pies (eritrodisestesia palmoplantar o eritema acral inducido por quimioterapia) puede ocurrir en pacientes que reciben capecitabina como monoterapia o en terapia de combinación. El síndrome de mano-pie persistente o grave (grado 2 y superior) puede conducir eventualmente a la pérdida de huellas dactilares, lo que podría afectar la identificación del paciente. En los pacientes tratados con capecitabina en monoterapia por enfermedad metastásica, la mediana de duración hasta su presentación fue de 79 días (de 11 a 360 días), alcanzando una intensidad de

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



grado 1 a 3. Si se presenta el síndrome de manos y pies de grado 2 o 3, la administración de capecitabina debe interrumpirse hasta que el evento se resuelva o disminuya en intensidad hasta el grado 1. Después del síndrome de manos y pies de grado 3, las dosis posteriores de capecitabina deben disminuirse. Para capecitabina en combinación con docetaxel, el síndrome de manos y pies fue más común en pacientes en el brazo de terapia de combinación que en el brazo de monoterapia (63% frente a 8%).

Poblaciones especiales

Mujeres y Hombres con potencial reproductivo

Fertilidad:

Basado en la evidencia de estudios en animales, capecitabina puede afectar la fertilidad en hembras y machos de potencial reproductivo.

Mujeres

Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas mientras reciben tratamiento con capecitabina y recibir asesoramiento adecuado si no están usando anticonceptivos actualmente. Se debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante 6 meses después de la última dosis de capecitabina. Si la paciente queda embarazada mientras recibe el medicamento, se debe explicar el riesgo potencial para el feto. Se recomienda la prueba de embarazo para mujeres con potencial reproductivo antes de iniciar el tratamiento.

Hombres

Sobre la base de los hallazgos de toxicidad genética, los pacientes masculinos con parejas femeninas con potencial reproductivo deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante los 3 meses posteriores a la última dosis de capecitabina.

Mujeres embarazadas: no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas que usan capecitabina. Si se usa el medicamento durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, se le debe informar sobre el peligro potencial para el feto. Se encontró que capecitabina es teratogénico y embrioletal en ratones y embrioletal en monos.

Lactancia: no se han realizado estudios para evaluar el impacto de capecitabina en la producción de leche o su presencia en la leche materna humana. En un estudio de administración oral única de capecitabina en ratones lactantes, se encontró que una cantidad significativa de los metabolitos de capecitabina se transfiere a la leche. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en los lactantes, se recomienda interrumpir la lactancia cuando reciba el tratamiento con capecitabina y durante 2 semanas después de la dosis final.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pediatría: (<18 años de edad): No se ha establecido la seguridad y eficacia de capecitabina en personas <18 años de edad.

Geriatría:

El análisis de los datos de seguridad entre los pacientes de una edad igual o mayor a los 60 años tratados con capecitabina en monoterapia y un análisis de los pacientes tratados con la combinación capecitabina más docetaxel, mostró una mayor incidencia de reacciones adversas de grados 3 y 4 relacionados con el tratamiento y de las reacciones adversas graves relacionados con el tratamiento, si se compara con pacientes menores de 60 años. Los pacientes con 60 años o más tratados con capecitabina más docetaxel tuvieron asimismo más retiradas prematuras del tratamiento debido a reacciones adversas si se compara con pacientes <60 años.

Los resultados de un meta-análisis de 14 ensayos clínicos con los datos de más de 4700 pacientes tratados con capecitabina mostraron que en todos los estudios combinados, la asociación del aumento de la edad (incrementos de 10 años) con un aumento en el riesgo de desarrollar el síndrome de manos y pies y diarrea y con una disminución en el riesgo de desarrollar neutropenia, fue estadísticamente significativa.

Vía de administración:

Oral

Dosificación:

Capecitabina solamente debe ser prescrito por un clínico con experiencia en el empleo de medicamentos antineoplásicos. Se recomienda una monitorización minuciosa para todos los pacientes durante el primer ciclo de tratamiento.

El tratamiento se interrumpirá si se observa enfermedad progresiva o una toxicidad intolerable. El cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para dosis iniciales de Capecitabina de 1.250 mg/m² y 1.000 mg/m² se recogen en las tablas 1 y 2, respectivamente.

Posología

Posología recomendada:

Monoterapia

Cáncer de colon, colorrectal y de mama

La dosis inicial recomendada de capecitabina cuando se administra en monoterapia en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon, en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico o del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico es de 1.250

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mg/m² administrados dos veces al día (por la mañana y la noche; equivalente a una dosis diaria total de 2.500 mg/m²) durante 14 días, seguidos de un periodo de descanso de 7 días. La duración recomendada del tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de colon estadio III es de 6 meses.

Tratamiento en combinación

Cáncer colon, colorrectal y gástrico

En el tratamiento en combinación, la dosis inicial recomendada de capecitabina debe reducirse a 800 - 1000 mg/m² cuando se administra dos veces al día durante 14 días seguido de un periodo de descanso de 7 días, o a 625 mg/m² dos veces al día cuando se administra de forma continuada. En la combinación con irinotecán, la dosis inicial recomendada es 800mg/m² cuando se administra dos veces al día durante 14 días, seguido de un periodo de descanso de 7 días y en combinación en el día 1 con 200 mg/m² de irinotecán. La inclusión de bevacizumab en un régimen en combinación no influye en la dosis inicial de capecitabina.

Para aquellos pacientes que reciban capecitabina en combinación con cisplatino, la premedicación para mantener la hidratación y el tratamiento antiemético apropiado, de acuerdo con la ficha técnica del cisplatino, deberán ser iniciadas antes de la administración de cisplatino. Para aquellos pacientes que reciban capecitabina en combinación con oxaliplatino, se recomienda premedicación antiemética, de acuerdo con la ficha técnica de oxaliplatino. Para pacientes con cáncer de colon estadio III, se recomienda tratamiento adyuvante durante 6 meses.

Cáncer de mama

En combinación con docetaxel, la dosis inicial recomendada de capecitabina en el tratamiento del cáncer de mama metastásico es de 1.250 mg/m² dos veces al día durante 14 días seguidos de 7 días de descanso, combinada con docetaxel a dosis de 75 mg/m² en perfusión intravenosa, administrada durante 1 hora, cada 3 semanas. De acuerdo con la Ficha Técnica de docetaxel, la premedicación con un corticoide por vía oral, como dexametasona, se iniciará antes de administrar docetaxel a pacientes tratados con la combinación capecitabina más docetaxel.

Cálculo de la Dosis de Capecitabina

Tabla 1. Cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para una dosis inicial de capecitabina de 1250 mg/m²

	Nivel de dosis de 1250 mg/m ² (dos veces al día)
--	---

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Dosis completa a 1250 mg/m ²	Número de comprimidos de 150 mg y/o comprimidos de 500 mg por Administración (cada toma ha de ser administrada por la mañana y por la noche)		Dosis reducida (75%) 950 mg/m ²	Dosis reducida (50%) 625 mg/m ²
Superficie corporal (m ²)	Dosis por administración (mg)	150 mg	500 mg	Dosis por administración (mg)	Dosis por administración (mg)
≤1,26	1500	-	3	1150	800
1,27 - 1,38	1650	1	3	1300	800
1,39 - 1,52	1800	2	3	1450	950
1,53 - 1,66	2000	-	4	1500	1000
1,67 - 1,78	2150	1	4	1650	1000
1,79 - 1,92	2300	2	4	1800	1150
1,93 - 2,06	2500	-	5	1950	1300
2,07 - 2,18	2650	1	5	2000	1300
≥2,19	2800	2	5	2150	1450

Tabla 2. Cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para una dosis inicial de capecitabina de 1000 mg/m²

Nivel de dosis de 1000 mg/m ² (dos veces al día)				
	Dosis completa 1000 mg/m ²	Número de comprimidos de 150 mg y/o comprimidos de 500 mg por Administración (cada toma ha de ser administrada por la mañana y por la noche)	Dosis reducida (75%) 750 mg/m ²	Dosis reducida (50%) 500 mg/m ²

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		la mañana y por la noche)			
Superficie corporal (m ²)	Dosis por administración (mg)	150 mg	500 mg	Dosis por administración (mg)	Dosis por administración (mg)
≤1,26	1150	1	2	800	600
1,27 - 1,38	1300	2	2	1000	600
1,39 - 1,52	1450	3	2	1100	750
1,53 - 1,66	1600	4	2	1200	800
1,67 - 1,78	1750	5	2	1300	800
1,79 - 1,92	1800	2	3	1400	900
1,93 - 2,06	2000	-	4	1500	1000
2,07 - 2,18	2150	1	4	1600	1050
≥2,19	2300	2	4	1750	1100

Ajustes posológicos durante el tratamiento:

General

La toxicidad debida a la administración de Capecitabina se puede controlar mediante tratamiento sintomático y/o modificación de la dosis (interrupción del tratamiento o reducción de la dosis). Una vez que se reduzca la dosis, no deberá incrementarse en ningún momento posterior. Para aquellas toxicidades que el médico considere que es poco probable que empeoren o lleguen a ser amenazantes para la vida, como por ej., alopecia, alteraciones del gusto, cambios en las uñas, se podrá continuar el tratamiento con la misma dosis, sin reducción o interrupción del mismo. Se debe informar a los pacientes en tratamiento con capecitabina sobre la necesidad de

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



interrumpir inmediatamente el tratamiento en caso de que se presente toxicidad moderada o grave. Las dosis de Capecitabina no administradas debido a toxicidad no serán sustituidas. A continuación se incluyen las modificaciones posológicas recomendadas en función de la toxicidad:

Tabla 3 Pauta de Reducción de Dosis de capecitabina (Ciclo de 3 semanas o Tratamiento Continuo)

Grados de toxicidad *	Cambios de dosis dentro de un ciclo de tratamiento	Ajuste de dosis para el próximo ciclo/dosis (% de dosis inicial)
• Grado 1	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
• Grado 2		
-1ª aparición	Interrumpir hasta que remita a grado 0-1	100%
-2ª aparición		75%
-3ª aparición		50%
-4ª aparición	Interrumpir el tratamiento de forma permanente	No procede
• Grado 3		
-1ª aparición	Interrumpir hasta que remita a grado 0-1	75%
-2ª aparición		50%
-3ª aparición	Interrumpir el tratamiento de forma permanente	No procede
• Grado 4		
-1ª aparición	Interrumpir de forma permanente o Si el médico considera que es más beneficioso para el paciente continuar, interrumpir hasta que remita a grado 0-1	50%
-2ª aparición	Interrumpir de forma permanente	No procede

***Según los Criterios Comunes de Toxicidad del Clinical Trial Group del National Cancer Institute de Canadá (NCIC CTG) (versión 1) o los Criterios Terminológicos Comunes**

Acta No. 23 de 2019 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



para Reacciones Adversas (CTCAE) del Programa de Evaluación de la Terapia del Cáncer del US National Cancer Institute, versión 4.0. Para el síndrome mano-pie e hiperbilirrubinemia.

Hematología

Los pacientes con un recuento basal de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/L$ y/o recuento de trombocitos $< 100 \times 10^9/L$ no deberán ser tratados con capecitabina. Si alguna prueba de laboratorio no prevista es realizada durante un ciclo de tratamiento y se observa que el recuento de neutrófilos cae por debajo de $1,0 \times 10^9/L$ o que el recuento de plaquetas cae por debajo de $75 \times 10^9/L$, se debe interrumpir el tratamiento con capecitabina.

Modificaciones de la dosis por toxicidad cuando se utiliza capecitabina en un ciclo de 3 semanas en combinación con otros medicamentos

Las modificaciones de la dosis por toxicidad cuando se utiliza capecitabina en un ciclo de 3 semanas en combinación con otros medicamentos se deben realizar de acuerdo a la tabla 3 anterior para capecitabina y conforme a lo indicado en su ficha técnica para el(los) otro(s) medicamento(s).

Si al comienzo de un ciclo de tratamiento es necesario retrasar el tratamiento, bien debido a capecitabina o a otro(s) medicamento(s), entonces la administración de todo el tratamiento se retrasará hasta que se cumplan los requerimientos necesarios para reiniciar la administración de todos los medicamentos.

Si durante el ciclo de tratamiento el médico considera que estas toxicidades no están relacionadas con capecitabina, se debe continuar el tratamiento con capecitabina y se debe ajustar la dosis del otro medicamento de acuerdo a lo indicado en su ficha técnica.

Si el tratamiento con el(los) otro(s) medicamento(s) tiene que ser interrumpido permanentemente, se podrá reanudar el tratamiento con capecitabina cuando se cumplan los requerimientos para reiniciar el tratamiento con capecitabina.

Esta advertencia es de aplicación para todas las indicaciones y para todas las poblaciones especiales.

Modificaciones de dosis por toxicidad cuando se utiliza capecitabina de forma continua en combinación con otros medicamentos.

Las modificaciones de la dosis por toxicidad cuando se utiliza capecitabina de forma continua en combinación con otros medicamentos se deben realizar según lo indicado

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en la tabla 3 para capecitabina y de acuerdo a lo indicado en su ficha técnica para el(los) otro(s) medicamento(s).

Ajustes posológicos en poblaciones especiales:

Insuficiencia hepática

No se dispone de datos de seguridad y eficacia suficientes en pacientes con insuficiencia hepática para recomendar un ajuste de dosis. No se dispone de información relativa a insuficiencia hepática por cirrosis o hepatitis.

Insuficiencia renal

Capecitabina está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina basal por debajo de 30 ml/min [Cockcroft y Gault]). La incidencia de las reacciones adversas de grado 3 o 4 en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina basal de 30-50 ml/min) está aumentada con respecto a la población general. En pacientes con insuficiencia renal basal moderada se recomienda administrar una dosis reducida que consistirá en un 75% de la dosis inicial de 1250 mg/m². En pacientes con insuficiencia renal basal moderada no es necesaria una reducción de dosis para una dosis inicial de 1000 mg/m². En pacientes con insuficiencia renal basal leve (aclaramiento de creatinina basal de 51-80 ml/min) no se precisa ajuste de la dosis inicial. Se recomienda realizar una cuidadosa monitorización e interrumpir rápidamente el tratamiento si el paciente desarrolla una reacción adversa de grado 2, 3 o 4 durante el tratamiento, especificándose en la tabla 3, incluida más arriba, el posterior ajuste de dosis necesario. Si durante el tratamiento el aclaramiento de creatinina calculado disminuye por debajo de 30 ml/min, se debe interrumpir el tratamiento con Capecitabina. Estas recomendaciones sobre ajuste posológico en caso de insuficiencia renal son aplicables tanto para la monoterapia como para el tratamiento en combinación.

Pacientes de edad avanzada

Durante el tratamiento con capecitabina en monoterapia no es necesario ajustar la dosis inicial. Sin embargo, las reacciones adversas de grado 3 o 4 relacionadas con el tratamiento fueron más frecuentes en pacientes ≥60 años si se compara con los pacientes más jóvenes.

Cuando capecitabina se utilizó en combinación con otros medicamentos los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) desarrollaron más reacciones adversas a medicamentos de grado 3 y 4, incluyendo aquellas que conducen a la interrupción del tratamiento, en comparación con pacientes más jóvenes. Se aconseja una cuidadosa monitorización de los pacientes ≥60 años.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- En combinación con docetaxel: se ha observado una mayor incidencia de reacciones adversas de grado 3 o 4 relacionadas con el tratamiento y de reacciones adversas graves relacionadas con el tratamiento entre pacientes de 60 o más años. Para pacientes de 60 o más años se aconseja empezar el tratamiento con una reducción de dosis de capecitabina al 75% (950 mg/m² dos veces al día). Si no se observa toxicidad en pacientes ≥60 años tratados con una dosis inicial reducida de capecitabina en combinación con docetaxel, la dosis de capecitabina podría aumentarse con precaución a 1250 mg/m² dos veces al día.

En combinación con irinotecan: para pacientes de 65 años o más, una reducción de la dosis inicial de capecitabina a 800 mg/m² está recomendada / dos veces al día.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de capecitabina en personas menores de 18 años de edad no ha sido establecida.

INTERACCIONES:

Solo se han efectuado estudios de interacción con personas adultas.

Interacción con otros medicamentos:

Sustratos del citocromo P-450 2C9

Aparte de la warfarina, no hay interacciones entre medicamentos en los estudios formales que se han llevado a cabo entre la capecitabina y otros sustratos del CYP2C9.

Se debe tener especial cuidado cuando se co-administra capecitabina y sustratos 2C9 (p. ejemplo la fenitoína).

Anticoagulantes cumarínicos

Se han notificado alteraciones de los parámetros de la coagulación y hemorragia en pacientes que recibieron Capecitabina de forma concomitante con anticoagulantes cumarínicos como la warfarina y el fenprocumón. Estas reacciones tuvieron lugar tras varios días y hasta varios meses después de empezar el tratamiento con Capecitabina y, en algunos casos, tras un mes de acabar el tratamiento con Capecitabina. En un estudio clínico de interacción farmacocinética, tras una sola dosis de 20 mg de warfarina el tratamiento con Capecitabina aumentó el ABC de la S-warfarina en un 57% con un aumento del 91% en el valor del índice internacional normalizado (INR). Dado que el metabolismo de la R-warfarina no se vio afectado, estos resultados indican que la capecitabina reduce la actividad de la isoenzima 2C9, pero no tiene ningún efecto en

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



las isoenzimas 1A2 y 3A4. Los pacientes que reciben anticoagulantes cumarínicos de forma concomitante con Capecitabina deben someterse a un estricto seguimiento de forma regular para detectar posibles alteraciones en los parámetros de la coagulación (TP o INR) y ajustar la dosis de anticoagulante en consecuencia.

Fenitoína

Se ha observado un aumento de las concentraciones plasmáticas de fenitoína que provocó síntomas de intoxicación con fenitoína en casos aislados durante el tratamiento concomitante con Capecitabina y fenitoína. Los pacientes que reciben fenitoína de forma concomitante con Capecitabina deben someterse a un seguimiento regular para detectar un posible aumento de las concentraciones plasmáticas de fenitoína.

Ácido folínico/ácido fólico

Un estudio en combinación con Capecitabina y ácido folínico indicó que el ácido folínico no presenta ningún efecto importante en la farmacocinética de Capecitabina y sus metabolitos. Sin embargo, el ácido folínico tiene un efecto en la farmacodinámica de Capecitabina, y puede potenciar la toxicidad de Capecitabina: la dosis máxima tolerada (DMT) de Capecitabina en monoterapia aplicando la pauta intermitente es de 3000 mg/m² al día, mientras que es de solo 2000 mg/m² al día cuando Capecitabina se combina con ácido folínico (30 mg por vía oral dos veces al día). Puede ser relevante un aumento de la toxicidad cuando se pasa de 5-FU/LV a un régimen de capecitabina. Esto también puede ser relevante con los suplementos de ácido fólico, debido a la similitud entre el ácido folínico y el ácido fólico.

Sorivudina y sus análogos

Se ha descrito una interacción farmacológica clínicamente significativa entre la sorivudina y el 5-FU, que deriva de la inhibición de la dihidropirimidina-deshidrogenasa por parte de la sorivudina. Esta interacción, que conlleva un aumento de la toxicidad de la fluoropirimidina, es potencialmente mortal. Por lo tanto, no debe administrarse Capecitabina de forma concomitante con la sorivudina o sus compuestos análogos de estructura química afín, como la brivudina. Debe transcurrir un período de espera de al menos cuatro semanas entre el final del tratamiento con sorivudina o sus análogos de estructura química afín como la brivudina y el comienzo del tratamiento con Capecitabina.

Antiácidos

Se investigó el efecto de un antiácido que contiene hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio en la farmacocinética de la capecitabina. Se observó un pequeño aumento

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en las concentraciones plasmáticas de capecitabina y de un metabolito (la 5'-DFCR); no se detectó ningún efecto en los tres principales metabolitos (5'-DFUR, 5-FU y FBAL).

Alopurinol

Se han observado interacciones del 5-FU con el alopurinol, lo que posiblemente redujo la eficacia del 5-FU. Es preciso evitar el uso simultáneo del alopurinol con Capecitabina.

Interferón α

La DMT de Capecitabina fue de 2000 mg/m² al día en combinación con interferón α -2a (3 MUI/m² al día) en comparación con 3000 mg/m² al día cuando se utilizó Capecitabina en monoterapia.

Radioterapia

La DMT de Capecitabina en monoterapia aplicando la pauta de administración intermitente es de 3000 mg/m², mientras que en combinación con la radioterapia para el cáncer rectal, la DMT de Capecitabina es de 2000 mg/m² al día utilizando bien una pauta de administración continua o bien de lunes a viernes todos los días durante un ciclo de radioterapia de seis semanas.

Oxaliplatino

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la exposición a la capecitabina o sus metabolitos, al platino libre o al platino total cuando se administró la capecitabina con oxaliplatino o en combinación con oxaliplatino y bevacizumab.

Bevacizumab

No se observó ningún efecto clínicamente significativo del bevacizumab en los parámetros farmacocinéticos de la capecitabina o sus metabolitos en presencia de oxaliplatino.

Interacción con los alimentos

En todos los ensayos clínicos, los pacientes recibieron instrucciones de administrar Capecitabina durante los 30 minutos posteriores a una comida. Dado que los datos actuales de seguridad y eficacia se basan en la administración con alimentos, se recomienda administrar Capecitabina junto con alimentos. El consumo de alimentos reduce la velocidad de absorción de la capecitabina.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



REACCIONES ADVERSAS:

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de Capecitabina se basa en los datos obtenidos de más de 3000 pacientes tratados con Capecitabina en monoterapia o con Capecitabina en combinación con diferentes pautas quimioterápicas para diversas indicaciones. Los perfiles de seguridad con la monoterapia con Capecitabina de los pacientes con cáncer de mama metastatizante, de los pacientes con cáncer colorrectal metastatizante y de los pacientes con cáncer de colon son comparables.

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas con más frecuencia o de importancia clínica fueron los trastornos gastrointestinales (especialmente diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal y estomatitis), la eritrodisestesia palmoplantar (reacción cutánea en manos y pies), cansancio, astenia, anorexia, cardiotoxicidad, aumento de la disfunción renal en pacientes con alteraciones de la función renal previas y trombosis o embolia.

Resumen tabulado de las reacciones adversas

Las reacciones adversas que el investigador consideró posiblemente, probablemente o remotamente relacionadas con la administración de Capecitabina se indican en la tabla 1 cuando se administra en monoterapia y en la tabla 2 cuando se administra en combinación con diferentes pautas quimioterápicas para diversas indicaciones. Los grupos de frecuencia se definen con arreglo a la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Capecitabina en monoterapia:

En la tabla 1 se indican las reacciones adversas con el uso de capecitabina en monoterapia basadas en un análisis agrupado de los datos de seguridad obtenidos de los tres estudios principales en los que participaron más de 1900 pacientes (estudios M66001, SO14695 y SO14796). Las reacciones adversas se incluyen en el grupo de frecuencia pertinente en función de la incidencia global extraída del análisis agrupado.

Tabla 1: Resumen de las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, observadas en pacientes tratados con Capecitabina en monoterapia.



Aparato	Muy frecuentes <i>Todos los grados</i>	Frecuentes <i>Todos los grados</i>	Poco frecuentes <i>Graves o potencialmente mortales (de grados 3 o 4) o consideradas de importancia médica</i>	Raras/Muy raras (Experiencia post comercialización)
Infecciones e infestaciones	-	Infección por el virus herpes, nasofaringitis, infección de las vías respiratorias bajas	Sepsis, infección de las vías urinarias, celulitis, amigdalitis, faringitis, candidiasis oral, gripe, gastroenteritis, infección fúngica, infección, absceso dental	
Neoplasia benigna, maligna e inespecífica	-	-	Lipoma	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	-	Neutrocitopenia, anemia	Neutrocitopenia febril, pancitopenia, granulocitopenia, trombocitopenia, leucocitopenia, anemia hemolítica, aumento del índice internacional normalizado o prolongación del tiempo de protrombina	
Trastornos del	-	-	Hipersensibilidad	

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aparato	Muy frecuentes <i>Todos los grados</i>	Frecuentes <i>Todos los grados</i>	Poco frecuentes <i>Graves o potencialmente mortales (de grados 3 o 4) o consideradas de importancia médica</i>	Raras/Muy raras (Experiencia post comercialización)
<i>sistema inmunitario</i>				
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Anorexia	Deshidratación, apetito disminuido, adelgazamiento	Diabetes, hipopotasemia, trastornos del apetito, desnutrición, hipertrigliceridemia	
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	-	Insomnio, depresión	Estado confusional, crisis de angustia, estado de ánimo deprimido, reducción de la libido	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	-	Cefalea, letargo, mareo, parestesia, disgeusia	Afasia, alteración de la memoria, ataxia, síncope, alteración del equilibrio, trastorno sensitivo, neuropatía periférica	Leucoencefalopatía tóxica (muy rara)
<i>Trastornos oculares</i>	-	Aumento del lagrimeo, conjuntivitis, irritación ocular	Reducción de la agudeza visual, diplopía	Estenosis del conducto lacrimal (rara), alteración corneal (rara),

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aparato	Muy frecuentes <i>Todos los grados</i>	Frecuentes <i>Todos los grados</i>	Poco frecuentes <i>Graves o potencialmente mortales (de grados 3 o 4) o consideradas de importancia médica</i>	Raras/Muy raras (Experiencia post comercialización)
				queratitis (rara), queratitis puntiforme (rara).
<i>Trastornos del laberinto y del oído</i>	-	-	Vértigo, dolor de oídos	
<i>Trastornos cardíacos</i>	-	-	Angina inestable, angina de pecho, isquemia/infarto de miocardio, fibrilación auricular, arritmia, taquicardia, taquicardia sinusal, palpitaciones	Fibrilación ventricular (rara), prolongación QT (rara), Torsade de pointes (rara), bradicardia (rara), vasoespasmo (rara).
<i>Trastornos vasculares</i>	-	Tromboflebitis	Trombosis venosa profunda, hipertensión, petequias, hipotensión, acoloramiento, frialidad periférica	
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	-	Disnea, epistaxis, tos, rinorrea	Embolia pulmonar, neumotórax, hemoptisis, asma, disnea de esfuerzo	

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aparato	Muy frecuentes <i>Todos los grados</i>	Frecuentes <i>Todos los grados</i>	Poco frecuentes <i>Graves o potencialmente mortales (de grados 3 o 4) o consideradas de importancia médica</i>	Raras/Muy raras (Experiencia post comercialización)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, vómitos, náuseas, estomatitis, dolor abdominal	Hemorragia gastrointestinal, estreñimiento, dolor abdominal alto, dispepsia, flatulencia, boca seca	Obstrucción intestinal, ascitis, enteritis, gastritis, disfagia, dolor abdominal bajo, esofagitis, molestia abdominal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, colitis, sangre en las heces	
Trastornos hepatobiliares	-	Hiperbilirrubinemia, anomalías en las pruebas de la función hepática	Ictericia	Insuficiencia hepática (rara), hepatitis colestásica (rara)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar **	Erupción, alopecia, eritema, piel seca, prurito, hiperpigmentación de la piel, erupción macular, descamación de la piel, dermatitis, trastorno de la pigmentación, trastorno de las	Úlcera de la piel, erupción, urticaria, reacción de fotosensibilidad, eritema palmar, hinchazón de la cara, púrpura	Lupus eritematoso cutáneo (rara), reacciones cutáneas graves como síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica (muy rara)

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aparato	Muy frecuentes <i>Todos los grados</i>	Frecuentes <i>Todos los grados</i>	Poco frecuentes <i>Graves o potencialmente mortales (de grados 3 o 4) o consideradas de importancia médica</i>	Raras/Muy raras (Experiencia post comercialización)
		uñas		
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	-	Dolor en las extremidades, dolor de espalda, artralgia	Inflamación de las articulaciones, dolor óseo, dolor facial, rigidez musculoesquelética, debilidad muscular	
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	-	-	Hidronefrosis, incontinencia urinaria, hematuria, nicturia, aumento de la creatinina sanguínea	
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	-	-	Hemorragia vaginal	
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Fatiga, astenia	Pirexia, letargo, edema periférico, malestar general, dolor torácico	Edema, escalofrío, síntomas pseudogripales, escalofríos intensos, aumento de la temperatura corporal	

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**** Basado en la experiencia postcomercialización, el síndrome de eritrodistesia palmo-plantar persistente o grave puede conducir con el tiempo a la pérdida de las huellas dactilares.**

Capecitabina como tratamiento en combinación

En la tabla 2 se indican las reacciones adversas asociadas al uso capecitabina en combinación con diversas pautas quimioterápicas en varias indicaciones basadas en los datos de seguridad de más de 3000 pacientes. Las reacciones adversas se incluyen en el grupo de frecuencia pertinente (muy frecuentes o frecuentes) en función de la mayor incidencia observada en cualquiera de los principales ensayos clínicos y solo se incluyen cuando se detectaron además de las que ya se observaron con capecitabina en monoterapia o en un grupo de mayor frecuencia en comparación con la monoterapia con capecitabina. Las reacciones adversas poco frecuentes notificadas con capecitabina en combinación concuerdan con las reacciones adversas notificadas con capecitabina en monoterapia o referidas con la monoterapia con el fármaco en combinación (en la bibliografía o en el resumen de las características del producto pertinente).

Algunas de las reacciones adversas son reacciones observadas frecuentemente con el medicamento en combinación (p. ej. neuropatía periférica con docetaxel u oxaliplatino, hipertensión notificada con el bevacizumab); no obstante, no puede descartarse una exacerbación con la administración del tratamiento con Capecitabina.

Tabla 2: Resumen de las reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con capecitabina como tratamiento en combinación además de las que ya se observaron con capecitabina en monoterapia o en un grupo mayor de frecuencia en comparación con la monoterapia con Capecitabina.

Aparato	Muy frecuentes <i>Todos los grados</i>	Frecuentes <i>Todos los grados</i>	Raras/Muy raras (Experiencia post-comercialización)
Infecciones e - infestaciones		Herpes zóster, infección de las vías urinarias, candidiasis oral, infección de las vías respiratorias altas, rinitis, gripe, +infección, herpes oral	

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aparato	Muy frecuentes <i>Todos los grados</i>	Frecuentes <i>Todos los grados</i>	Raras/Muy raras (Experiencia post-comercialización)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	+Neutrocitopenia, +leucocitopenia, +anemia, +fiebre neutrocitopénica, trombocitopenia	Depresión de la médula ósea, +Neutrocitopenia febril	
Trastornos del sistema inmunitario	-	Hipersensibilidad	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Apetito disminuido	Hipopotasemia, hiponatremia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hiperglucemia	
Trastornos psiquiátricos	-	Trastornos del sueño, ansiedad	
Trastornos del sistema nervioso	Alteración del gusto, parestesia y disestesia, neuropatía periférica, neuropatía sensitiva periférica, disgeusia, cefalea	Neurotoxicidad, temblor, neuralgia, reacción de hipersensibilidad, hipoestesia	
Trastornos oculares	Aumento del lagrimeo	Trastornos visuales, ojo seco, dolor ocular, alteración visual, visión borrosa	
Trastornos del laberinto y del oído	-	Acúfenos, hipoacusia	
Trastornos cardíacos	-	Fibrilación auricular, isquemia cardíaca o infarto	

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aparato	Muy frecuentes <i>Todos los grados</i>	Frecuentes <i>Todos los grados</i>	Raras/Muy raras (Experiencia post- comercialización)
		de miocardio	
Trastornos vasculares	Edema en las extremidades inferiores, hipertensión, +embolia y trombosis	Rubefacción, hipotensión, crisis hipertensiva, acaloramiento, flebitis	
Trastornos respiratorios, torácicos mediastínicos y	Garganta dolorosa, disestesia faríngea	Hipo, dolor faringolaríngeo, disfonía	
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento, dispepsia	Hemorragia gastrointestinal alta, ulceración de la boca, gastritis, distensión abdominal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, dolor bucal, disfagia, hemorragia rectal, dolor en la zona inferior del abdomen, disestesia oral, parestesia oral, hipoestesia oral, molestia abdominal	
Trastornos hepatobiliares	-	Función hepática anormal	
Trastornos de la piel	Alopecia, trastorno	Hiperhidrosis,	

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aparato	Muy frecuentes <i>Todos los grados</i>	Frecuentes <i>Todos los grados</i>	Raras/Muy raras (Experiencia post- comercialización)
y del tejido subcutáneo	de las uñas	erupción eritematosa, urticaria, sudores nocturnos	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia, artralgia, dolor en una extremidad	Dolor en mandíbula, espasmos musculares, trismo, debilidad muscular	
Trastornos renales y urinarios	-	Hematuria, proteinuria, reducción del aclaramiento renal de creatinina, disuria	Insuficiencia renal aguda secundaria a deshidratación (rara)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia, debilidad, +letargia, intolerancia a la temperatura	Inflamación de mucosa, dolor en extremidad, dolor, escalofrío, dolor torácico, síntomas pseudogripales, +fiebre, reacción asociada a la infusión, reacción en el lugar de inyección, dolor en el lugar de infusión, dolor en el lugar de inyección	
Lesiones	-	Contusión	

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aparato	Muy frecuentes <i>Todos los grados</i>	Frecuentes <i>Todos los grados</i>	Raras/Muy raras (Experiencia post- comercialización)
<i>traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>			

+ El recuento de la frecuencia de cada término se basó en las reacciones adversas de todos los grados. La computación de la frecuencia de los términos marcados con un + se basó en las reacciones adversas de grados 3 y 4. Las reacciones adversas se indican en función de la mayor incidencia observada en cualquiera de los principales ensayos en combinación.

Descripción de algunas reacciones adversas

Eritrodisestesia palmoplantar:

Con la dosis de capecitabina de 1250 mg/m² dos veces al día los días 1 al 14 cada tres semanas, se observó una frecuencia del 53% al 60% de aparición de eritrodisestesia palmoplantar de todos los grados en los ensayos con capecitabina en monoterapia (que abarcan estudios en que se utilizó como tratamiento complementario posquirúrgico para el cáncer de colon, el tratamiento del cáncer colorrectal metastatizante y como tratamiento para el cáncer de mama), y se observó una frecuencia del 63% en el grupo de la capecitabina y el docetaxel para el tratamiento del cáncer de mama metastatizante. Con la dosis de capecitabina de 1000 mg/m² dos veces al día los días 1 al 14 cada tres semanas, se observó una frecuencia del 22% al 30% de aparición de eritrodisestesia palmoplantar con la capecitabina como tratamiento en combinación.

En un metanálisis de 14 ensayos clínicos con datos de más de 4700 pacientes tratados con capecitabina en monoterapia o con capecitabina en combinación con diferentes pautas quimioterápicas para varias indicaciones (cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer gástrico y cáncer de mama) se demostró que la eritrodisestesia palmoplantar (de todos los grados) se manifestó en 2066 pacientes (el 43%) tras una mediana de tiempo de 239 días (IC del 95%: 201, 288) después de comenzar el tratamiento con capecitabina. En todos los estudios combinados, las siguientes covariables fueron estadísticamente significativas y se asociaron a un aumento del riesgo de sufrir eritrodisestesia palmoplantar: aumento de la dosis inicial de capecitabina (gramo), reducción de la dosis acumulada de capecitabina (0,1 × kg), aumento de la intensidad

Acta No. 23 de 2019 SEM

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



de la dosis relativa durante las primeras seis semanas, aumento de la duración del tratamiento del estudio (semanas), aumento de la edad (en incrementos de 10 años), sexo femenino y buen estado funcional EPOC en la situación basal (0 en comparación con ≥ 1).

Diarrea

Capecitabina puede provocar diarrea, que se ha observado hasta en el 50% de los pacientes.

Los resultados de un metanálisis de 14 ensayos clínicos con datos de más de 4700 pacientes tratados con capecitabina mostraron que, en todos los estudios combinados, las siguientes covariables se mostraron estadísticamente significativas y se asociaron a un aumento del riesgo de sufrir diarrea: aumento de la dosis inicial de capecitabina (gramo), aumento de la duración del tratamiento del estudio (semanas), aumento de la edad (en incrementos de 10 años) y sexo femenino. Las siguientes covariables fueron estadísticamente significativas y se asociaron a una reducción del riesgo de manifestar diarrea: aumento de la dosis acumulada de capecitabina ($0,1 \times \text{kg}$) y aumento de la intensidad de la dosis relativa durante las primeras seis semanas.

Cardiotoxicidad:

Además de las reacciones adversas descritas en las tablas 1 y 2, las siguientes reacciones adversas con una incidencia menor del 0,1% se asociaron al uso de capecitabina en monoterapia según un análisis agrupado de los datos clínicos de seguridad obtenidos en siete ensayos clínicos en los que se incluyó a 949 pacientes (dos ensayos clínicos de fase III y cinco de fase II del cáncer colorrectal metastatizante y del cáncer de mama metastatizante): miocardiopatía, insuficiencia cardíaca, muerte súbita y extrasístoles ventriculares.

Encefalopatía

Además de las reacciones adversas descritas en las tablas 1 y 2 y basándose en el análisis agrupado anterior de los datos clínicos de seguridad obtenidos en siete ensayos clínicos, la encefalopatía también se asoció al uso de capecitabina en monoterapia con una incidencia menor del 0,1%.

Poblaciones especiales

Ancianos

En un análisis de los datos de seguridad de pacientes de 60 años o más tratados con Capecitabina en monoterapia y un análisis de los pacientes tratados con capecitabina más docetaxel en combinación se detectó un aumento de la incidencia de reacciones

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



adversas relacionadas con el tratamiento de grados 3 y 4 y de reacciones adversas graves relacionadas con el tratamiento en comparación con los pacientes menores de 60 años de edad. Los pacientes de 60 años en adelante tratados con capecitabina más docetaxel también presentaban retiradas más tempranas del tratamiento por causa de reacciones adversas en comparación con los pacientes menores de 60 años de edad.

Los resultados de un metanálisis de 14 ensayos clínicos con datos obtenidos de más de 4700 pacientes tratados con capecitabina mostraron que, en todos los estudios combinados, el aumento de la edad (en incrementos de 10 años) fue estadísticamente significativo y se asoció a un aumento del riesgo de sufrir eritrodisestesia palmoplantar y diarrea y a una reducción del riesgo de manifestar neutrocitopenia.

Sexo

Los resultados de un metanálisis de 14 ensayos clínicos con datos obtenidos de más de 4700 pacientes tratados con capecitabina mostraron que, en todos los estudios combinados, el sexo femenino fue estadísticamente significativo y se asoció a un aumento del riesgo de sufrir eritrodisestesia palmoplantar y diarrea y con una reducción del riesgo de manifestar neutrocitopenia.

Alteración renal:

Un análisis de los datos de seguridad en pacientes tratados con Capecitabina en monoterapia (cáncer colorrectal) con alteración renal basal puso de manifiesto un aumento de la incidencia de reacciones adversas relacionadas con el tratamiento de grados 3 y 4 en comparación con los pacientes con una función renal normal (del 36% en pacientes sin alteración renal [$n = 268$] en comparación con el 41% en pacientes con alteración renal leve [$n = 257$] y con el 54% en pacientes con alteración renal moderada [$n = 59$], respectivamente). Los pacientes con una alteración moderada de la función renal manifiestan un aumento de la tasa de reducción de la dosis (del 44%) en comparación con el 33% y el 32% en pacientes con alteración renal leve o nula y un aumento de las retiradas precoces del tratamiento (el 21% de las retiradas durante los primeros dos ciclos) en comparación con el 5% y el 8% en pacientes con alteración renal leve o nula.

Condicion de venta:

Con formula facultativa

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.13.6. DEXTROSA

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo dextrosa en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración: 0,2%, 5%, 10%, 30%, 33%, 50% y 70%

Forma farmacéutica:
Solución inyectable

Indicaciones:

- **Aporte Hidrocalórico:**
 - Fuente de carbohidratos sola o como durante nutrición parenteral
 - Manejo de Hipoglucemia
 - Manejo de la deshidratación y pérdida de agua en pacientes con alta demanda de carbohidratos.
- Dilución de medicamentos compatibles

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes de la formulación
- Alergia a los productos derivados del maíz, ya que la dextrosa es un producto purificado proveniente del maíz.
- Diabetes no compensada
- Coma hiperosmolar
- Hiperglucemia
- Insuficiencia renal grave (Oliguria/anuria)
- Falla hepática/Cirrosis ascítica
- Desequilibrio hidroelectrolítico: Hipocalemia o hiponatremia
- Deshidratación hipotónica
- Hemorragia intracraneal o intraespinal

Advertencias y precauciones:

Advertencias

Dextrosa no debe ser administrada simultáneamente con hemoderivados a través de la misma vía venosa, porque puede producir pseudoaglutinación o hemolisis.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración de Dextrosa puede ocasionar sobrecarga hídrica con dilución de electrolitos y sobre hidratación inicial.

La administración excesiva de Dextrosa puede ocasionar hipocalcemia significativa.

En niños con bajo peso al nacer, la administración rápida o excesiva de Dextrosa puede aumentar la osmolaridad sérica y ocasionar hemorragia intracerebral.

Durante la administración parenteral prolongada de Dextrosa, se debe hacer control periódico de electrolitos y del equilibrio ácido-base.

Cuando se administren soluciones hipertónicas (10%, 30%, 50% y 70%) se debe hacer previamente una dilución adecuada debido a su alta osmolaridad.

Precauciones

Usar con precaución en pacientes en estado crítico, en quienes la hiperglucemia ocurre debido a Diabetes, Intolerancia a la glucosa o deterioro rápido de glucosa inducida por estrés.

En pacientes diabéticos con hipoglucemia, la Dextrosa debe administrarse con mucha precaución. En caso de ser necesario, la insulina puede ser administrada o ajustada para mantener niveles óptimos de glucemia durante la administración de Dextrosa.

Hiperglucemia

La administración de Dextrosa a velocidades y concentraciones muy altas puede llevar a hiperglucemia, que contribuye a pérdida de electrolitos, posteriormente deshidratación e hipovolemia por diuresis osmótica con síndrome hiperosmolar y finalmente coma y/o muerte. En pacientes con insuficiencia renal, se puede desarrollar un estado hiperglucémico hiperosmolar.

La hiperglucemia puede aumentar el riesgo de complicaciones cardíacas, infección, sepsis, insuficiencia renal aguda e incluso la muerte en ciertas condiciones clínicas, especialmente en las que están relacionadas con estrés agudo.

Embolismo

Los envases plásticos flexibles no deben conectarse en serie debido a que la presencia de aire residual contenido en el envase primario es absorbida por el recipiente secundario.

La presurización de soluciones intravenosas contenidas en recipientes de plástico flexible, para aumentar las tasas de volumen puede ocasionar embolia

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



si el aire residual en el envase no es completamente eliminado antes de la administración.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado con infusiones de Dextrosa. En caso de presentarse, debe suspenderse inmediatamente e iniciar manejo de acuerdo a los signos y síntomas del paciente. Los signos o síntomas pueden incluir: taquipnea, disnea, hipoxia, broncoespasmo, taquicardia, hipotensión, cianosis, vomito, náusea, cefalea, diaforesis, mareo, rash, urticaria, eritema, pirexia y alteración de la conciencia.

Riesgo de infección

Los pacientes que requieren nutrición parenteral tienen un riesgo mayor de infección, debido a que los componentes de estas soluciones pueden promover el crecimiento microbiano. El riesgo de infección incrementa en pacientes con estados de mal nutrición, inmunosupresión, hiperglicemia exacerbada por infusiones prolongadas de Dextrosa, uso prolongado de catéteres intravenosos o efectos inmunosupresivos de medicamentos administrados.

Síndrome de Realimentación

En pacientes con desnutrición severa se puede presentar con mayor frecuencia y se caracteriza por desplazamiento intracelular de potasio, fósforo y magnesio; presentando edema y déficit de tiamina.

Lesión venosa y trombosis

La administración de dextrosa en mezcla con aminoácidos o como dilución de otros líquidos intravenosos compatibles, no debe administrarse de forma directa. Así mismo las soluciones que contengan más de 5% de Dextrosa o con una osmolaridad ≥ 900 mOsm/L deben ser administradas por una vena central.

La administración de soluciones hipertónicas por vía venosa periférica puede ocasionar irritación, lesión o trombosis (tromboflebitis).

Toxicidad por Aluminio

Las soluciones de Dextrosa, contiene menos de 25mcg/L de Aluminio. Sin embargo con la administración prolongada en pacientes con insuficiencia renal, este aluminio puede alcanzar niveles tóxicos. Los recién nacidos prematuros presentan mayor riesgo por inmadurez renal.

Riesgo en Nutrición parenteral asociado a Enfermedad hepática

En pacientes que requieren con enfermedad hepática que se encuentran recibiendo nutrición parenteral por periodos de tiempo extensos, especialmente niños pretérmino, se puede presentar colestasis o esteato hepatitis. Si la

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



administración concomitante de Dextrosa provoca alteración de las pruebas de función hepática, se debe considerar la reducción de dosis o suspensión.

Desequilibrio hidroelectrolítico y sobrecarga hídrica

El uso prolongado de soluciones con Dextrosa puede ocasionar déficit de potasio, magnesio y fosfato sérico.

Se puede desarrollar sobrecarga de fluidos con dilución de las concentraciones de electrolitos, dependiente del volumen y tasa de infusión de Dextrosa, con desarrollo de estados congestivos que incluye edema pulmonar y edema periférico.

Hiponatremia hipo osmótica

La hiponatremia aguda puede conllevar a una Encefalopatía aguda hiponatrémica (edema cerebral) caracterizada por cefalea, náusea, convulsiones, letargia y vómito. Los pacientes con edema cerebral tienen un riesgo particularmente elevado de daño severo e irreversible.

Los pacientes con mayor riesgo de desarrollar hiponatremia hipo osmótica son los niños, ancianos, mujeres, postoperatorio y pacientes con polidipsia psicógena; el riesgo de desarrollo de encefalopatía aguda hiponatrémica como complicación es mayor en niños menores de 16 años, mujeres (en menopausia), pacientes con hipoxemia, pacientes con enfermedad subyacente del sistema nervioso central.

Interacciones:

Se debe tener precaución cuando se administra Dextrosa en pacientes que están recibiendo corticosteroides o corticotropina.

Se debe tener precaución al administrar Dextrosa en pacientes que reciban:

- Medicamentos estimulantes de la liberación de Vasopresina
 - Clorpropamida
 - Ciprofibrato
 - Carbamazepina
 - Vincristina
 - Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
 - Ifosfamida
 - Antipsicóticos
 - Opioides
 - 3,4 metilendioxi-N-metanfetamina (MDMA)
- Medicamentos que potencializan la acción de la Vasopresina:
 - Clorpropamida

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



AINEs

Ciclofosfamida

- **Medicamentos análogos de la Vasopresina:**

Desmopresina

Oxitocina

Terlipresina

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:

No hay datos sobre el uso de Dextrosa en mujeres embarazadas. No hay evidencia si la Dextrosa puede causar daño fetal o si puede afectar la fertilidad. Por lo tanto, solo debe administrarse solo si el beneficio supera el riesgo.

Intraparto:

El uso de infusiones de Dextrosa durante el parto, puede ocasionar producción de insulina fetal, asociada con riesgo alto de hiperglucemia y acidosis metabólica, así como hipoglucemia neonatal como efecto rebote.

Lactancia:

Se debe tener precaución ya que es desconocido si la Dextrosa pasa a la leche materna.

Reacciones Adversas:

Trastornos del sistema inmunológico:

Frecuencia desconocida: Reacciones de hipersensibilidad, anafilaxia

Trastornos del metabolismo y nutrición:

Alteración hidroelectrolítica

Hiperglucemia

Hemodilución e hipervolemia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Sudoración

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Reacción febril

Infección en el sitio de la inyección

Extravasación

Tromboflebitis

Exploraciones complementarias:

Glucosuria

Acta No. 23 de 2019 SEM

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



Dosificación y Grupo Etario:

La elección de una vía venosa central o periférica dependerá de la osmolaridad de la solución. Soluciones con osmolaridad ≥ 900 mOsm/L o mayor al 5% deben ser administradas por vía central.

La dosis depende de las necesidades reales del paciente.

Máxima tasa de infusión:

5mL/kg de peso/hora (equivalente a 0.25 g de glucosa/kg de peso/hora)

Máxima dosis diaria:

40mL/kg de peso/día (equivalente a 2.0 g de glucosa/kg de peso/hora). Puede excederse esta dosis en casos específicos.

No se recomiendan dosis superiores de infusión a 0.25g/kg/hora o 6.0 g/kg de peso.

La dosificación y velocidad de infusión de Dextrosa en pacientes pediátricos debe calcularse con precaución, debido a mayor riesgo de hiperglucemia/hipoglucemia. Se debe calcular por edad, peso, condiciones clínicas y metabólicas del paciente.

Se recomienda un monitoreo constante de las concentraciones de glucosa sérica particularmente en recién nacidos y los que presentan bajo peso al nacer.

Cuando se administren soluciones hipertónicas (10%, 30%, 50% y 70%) debe diluirse con otros líquidos intravenosos compatibles como son las mezclas de aminoácidos. No se debe usar para infusión intravenosa directa.

Vía de Administración:

Intravenosa

Condición de Venta:

Con formula facultativa.

Adicionalmente, la concentración de principio activo (anhidra y monohidratada) y forma farmacéutica fueron incluidas en Norma Farmacológica

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.13.7. ÁCIDO SULPIRIDA

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Ácido Sulpirida en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración:
50 Mg y 200 Mg de Sulpirida

Forma farmacéutica:
Capsulas y Tabletas

Indicaciones:

- Antipsicótico neuroléptico.
- tratamiento de segunda línea en el manejo del vértigo en caso de falla de los tratamientos usuales antivertiginosos.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los componentes de la fórmula.
- tumores prolactino-dependientes concomitantes, por ejemplo, prolactinomas de la hipófisis y cáncer de mama.
- feocromocitoma conocido o sospechado, en asociación con:
 - Dopaminérgicos fuera del parkinson (cabergolina, quinagolida),
 - Citalopram, escitalopram, hidroxicina, domperidona y piperaquina
- Lactancia.
- Asociación con levodopa o medicamentos antiparkinsonianos (incluido el ropinirol).
- Porfiria aguda.
- Menores de 18 años.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Advertencias especiales

- Síndrome neuroléptico maligno potencialmente mortal: en caso de hipertermia inexplicable, es imprescindible suspender el tratamiento, ya que este signo puede ser uno de los elementos del síndrome maligno descrito con neurolépticos (palidez, hipertermia, trastornos vegetativos, alteración de conciencia, rigidez muscular).
-

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los signos de disfunción vegetativa, como la sudoración y la inestabilidad arterial, pueden preceder al inicio de la hipertermia y, por lo tanto, constituyen signos tempranos del síndrome neuroléptico.

Aunque este efecto de los neurolépticos puede tener un origen idiosincrásico, algunos factores de riesgo parecen predisponer, como la deshidratación o el daño a los órganos cerebrales.

- **Prolongación del intervalo QT:** la sulpirida prolonga el intervalo QT de forma dependiente de la dosis. Este efecto, que se sabe que potencia el riesgo de arritmias ventriculares graves, particularmente con torsades de pointes, se incrementa por la existencia de bradicardia, hipocalemia, QT largo congénito o adquirido (asociación Fármaco que aumenta el QT).

Por lo tanto, es apropiado, cuando la situación clínica lo permita, garantizar antes de cualquier administración la ausencia de factores que puedan promover la aparición de este trastorno del ritmo:

- **Bradicardia** menos de 55 latidos por minuto,
- **Hipocalemia**
- **Prolongación congénita del intervalo QT,**
- **Tratamiento en curso con un medicamento que puede causar bradicardia marcada (<55 latidos por minuto), hipocalemia, conducción intracardíaca lenta, prolongación del intervalo QT.**
- **Excepto en emergencias, se recomienda realizar un ECG en la evaluación inicial de los pacientes a tratar con un neuroléptico.**

- **Accidente vascular cerebral**

En ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo en pacientes de edad avanzada con demencia tratados con ciertos antipsicóticos atípicos, hubo un mayor riesgo de accidente cerebrovascular en comparación con el placebo. Se desconoce el mecanismo de tal aumento en el riesgo. No se puede descartar un mayor riesgo con otros antipsicóticos u otras poblaciones de pacientes. Este medicamento debe usarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular.

- **Demencia paciente de edad avanzada**

El riesgo de muerte aumenta en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia tratados con antipsicóticos.

El análisis de 17 estudios controlados *frente a placebo* (duración media de 10 semanas), llevado a cabo principalmente en pacientes que toman fármacos antipsicóticos atípicos, reveló un riesgo de muerte 1,6 a 1,7 veces mayor en los pacientes tratados con estos medicamentos en comparación con placebo.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Al final del tratamiento con una duración promedio de 10 semanas, el riesgo de mortalidad fue del 4.5% en el grupo de pacientes tratados en comparación con el 2.6% en el grupo de placebo.

Aunque las causas de muerte en los ensayos clínicos con antipsicóticos atípicos fueron variadas, la mayoría de estas muertes parecían ser cardiovasculares (p. Ej., Insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciosas (p. Ej., Neumonía).

Los estudios epidemiológicos sugieren que, al igual que con los antipsicóticos atípicos, el tratamiento con antipsicóticos convencionales puede aumentar la mortalidad.

La participación respectiva de las características antipsicóticas y de los pacientes en el aumento de la mortalidad en los estudios epidemiológicos no está clara.

- Tromboembolismo venoso

Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con antipsicóticos. Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo tienen factores de riesgo adquiridos para TEV, se debe identificar cualquier factor de riesgo potencial para TEV antes y durante el tratamiento con DOGMATIL y se deben implementar medidas preventivas.

- Cáncer de mama

La sulpirida puede aumentar los niveles de prolactina. Por lo tanto, debe usarse con cuidado. Independientemente del género, los pacientes con antecedentes personales o familiares de cáncer de seno deben ser monitoreados de cerca durante la terapia con sulpirida.

- Disminución del peristaltismo intestinal.

Se han notificado casos de obstrucción intestinal en pacientes tratados con antipsicóticos. También se han informado casos raros de colitis isquémica y necrosis intestinal, a veces fatales. La mayoría de estos pacientes fueron tratados concomitantemente con uno o más fármacos que inducen una disminución de la motilidad intestinal (especialmente fármacos con propiedades anticolinérgicas). La aparición de dolor abdominal con vómitos y / o diarrea debe atraer la atención. Es imperativo que el estreñimiento sea reconocido y tratado activamente. La aparición de íleo / obstrucción intestinal debe requerir tratamiento de emergencia.

Este medicamento no se recomienda en combinación con alcohol, levodopa, medicamentos antiparkinsonianos dopaminérgicos, agentes antiparasitarios que pueden dar torsades de pointes, metadona, otros neurolépticos y medicamentos que pueden dar torsades de pointes.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Es necesario tener en cuenta el riesgo de aparición de discinesias tardías, incluso con dosis bajas, especialmente en los ancianos.

En niños, dado que la eficacia y la seguridad no se han estudiado por completo, se debe tener precaución al usar sulpirida. Debido al impacto cognitivo, se recomienda un examen clínico anual que evalúe las habilidades de aprendizaje. La dosis se adaptará regularmente de acuerdo con el estado clínico del niño.

Este medicamento contiene lactosa. Su uso no se recomienda en pacientes con intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o síndrome de malabsorción de glucosa o galactosa (enfermedades hereditarias raras).

Precauciones de empleo

- Los pacientes diabéticos y los pacientes con factores de riesgo de diabetes que están comenzando el tratamiento con sulpirida deben tener un adecuado monitoreo glucémico.
- Excepto en situaciones excepcionales, este medicamento no debe usarse en caso de enfermedad de Parkinson.
- En caso de insuficiencia renal, reduzca la dosis y fortalezca la monitorización, en caso de insuficiencia renal grave, se recomienda prescribir tratamientos discontinuos.
- El monitoreo del tratamiento con sulpirida debe fortalecerse:
 - En pacientes epilépticos debido a la posibilidad de reducir el umbral epileptogénico, se han notificado casos de convulsiones en pacientes tratados con sulpirida.
 - En ancianos con mayor sensibilidad a la hipotensión ortostática, sedación y efectos extrapiramidales.
 - Se han notificado casos de leucopenia, neutropenia y agranulocitosis con antipsicóticos. Las infecciones inexplicables o la fiebre inexplicable pueden ser indicativas de leucopenia y requieren análisis de sangre inmediatos.
 - sulpirida debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de glaucoma, íleo, estenosis intestinal congénita, retención urinaria o hiperplasia de próstata.
 - sulpirida debe usarse con precaución en pacientes hipertensos, especialmente en ancianos, debido al riesgo de crisis hipertensivas. Se debe realizar un monitoreo adecuado en estos pacientes.
 - En pacientes con conducta agresiva o agitación con impulsividad, sulpirida puede administrarse junto con un sedante.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **sulpirida debe utilizarse con precaución en pacientes con historia de glaucoma, íleo, estenosis digestiva congénita, retención de orina o hiperplasia prostática.**

Efectos sobre la Capacidad para Conducir y Utilizar Maquinaria

Sulpirida actúa sobre el sistema nervioso central y puede producir: somnolencia, mareos, alteraciones visuales y disminución de la capacidad de reacción. Estos efectos así como la propia enfermedad hacen que sea recomendable tener precaución a la hora de conducir vehículos o manejar maquinaria peligrosa, especialmente mientras no se haya establecido la sensibilidad particular de cada paciente al medicamento.

Incluso cuando se utiliza según las recomendaciones, la sulpirida puede causar sedación por lo que la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede alterarse.

Dosificación y Grupo Etario:

Siempre se buscará la dosis mínima efectiva. Si la condición clínica del paciente lo permite, el tratamiento se iniciará con una dosis baja y luego se incrementará gradualmente en pasos.

Repartir las dosis en tres tomas a lo largo del día, y administrar preferentemente antes de las comidas.

Sulpirida 50 mg: 2 a 4 cápsulas al día.

Sulpirida 200 mg: permite ajustar la posología en función de la naturaleza predominante de la sintomatología. Cuadros deficitarios: 200 a 600 mg/día (1 a 3 tabletas/día). Cuadros productivos: 800 a 1.200 mg/día (4 a 6 tabletas /día).

Manejo de vértigo:

Adultos: Dosis inicial: 50-150 mg en 1-3 dosis, dosis de mantenimiento 150-300 mg.

Ancianos: Los pacientes de edad avanzada pueden presentar mayores concentraciones plasmáticas de sulpirida, por lo tanto, estos pacientes podrían necesitar una dosis inicial menor (mitad de la dosis del adulto) y un ajuste más gradual de la dosis.

En caso de insuficiencia renal, la posología debe adaptarse en función del aclaramiento de la creatinina. La reducción de la dosis podrá ser del 35 al 70% tal como sigue:

- **Para un aclaramiento de 30 a 60 ml/min: administrar de 50 a 70% de la dosis normal.**

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Para un aclaramiento de 10 a 30 ml/min: administrar de 35 a 50% de la dosis normal.
- Para un aclaramiento menor de 10 ml/min: administrar como máximo el 35% de la dosis normal."

Vía de administración:

Vía oral.

Interacciones:

Asociaciones contraindicadas

- Levodopa, medicamentos antiparkinsonianos (incluyendo ropinirol): antagonismo recíproco de efectos entre la levodopa o medicamentos antiparkinsonianos (incluyendo ropinirol) y neurolépticos.
- Ingesta de zumo de pomelo durante el tratamiento con sulpirida.

Asociaciones no recomendadas

- Alcohol: el alcohol aumenta el efecto sedante de los neurolépticos. Deberá evitarse el consumo de bebidas alcohólicas y medicamentos que contengan alcohol.
- Combinación con los siguientes medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT o inducir *torsade de pointes*
- Medicamentos que inducen bradicardia tales como beta bloqueantes, bloqueantes de los canales de calcio inductores de bradicardia tales como diltiazem y verapamilo, clonidina, guanfacina; digitálicos
- Medicamentos que inducen hipocaliemia: diuréticos hipocalémicos, laxantes estimulantes, anfotericina B IV, glucocorticoides, tetracosactidas. Se debe corregir la hipocaliemia.
- Antiarrítmicos Clase Ia tales como quinidina, disopiramida.
- Antiarrítmicos Clase III tales como amiodarona, sotalol.
- Otros medicamentos como pimozida, sultoprida, haloperidol, tioridazina, metadona, antidepresivos imipramínicos, litio, bepridil, cisaprida, eritromicina IV, vincamina IV, halofantrina, pentamidina, esparfloxacino.

Asociaciones a tener en cuenta

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Sucralfato:** la absorción de sulpirida se reduce con la administración conjunta de sulpirida con sucralfato y se pueden reducir los niveles plasmáticos de sulpirida, pudiendo ocasionar una disminución o pérdida de la actividad terapéutica. Por ello, sulpirida debería administrarse al menos dos horas antes del sucralfato.
- **Antiácidos:** la absorción de sulpirida se reduce con la administración conjunta de sulpirida con antiácidos que contengan sales de magnesio o aluminio y puede provocar una disminución de los niveles plasmáticos de sulpirida, pudiendo llevar a una reducción o pérdida de la actividad terapéutica. Por ello, sulpirida debería administrarse al menos dos horas antes de los antiácidos.
- **Agentes antihipertensivos:** efecto antihipertensivo y posibilidad de incrementar la aparición de hipotensión postural (efecto aditivo).
- **Depresores del SNC** incluyendo narcóticos, analgésicos, antihistamínicos sedantes H1, barbitúricos, benzodiazepinas y otros ansiolíticos, clonidina y derivados.
- **Litio:** el litio aumenta el riesgo de reacciones adversas extrapiramidales. Se recomienda la interrupción de ambos medicamentos al primer signo de neurotoxicidad.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos sobre el uso de sulpirida en mujeres embarazadas son muy limitados. No se ha establecido la seguridad del uso de sulpirida durante el embarazo.

La sulpirida atraviesa la placenta. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva.

No se recomienda el uso de sulpirida durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no usan métodos anticonceptivos efectivos, a menos que los beneficios esperados justifiquen los riesgos potenciales involucrados.

Los bebés expuestos a antipsicóticos (incluido sulpirida) durante el tercer trimestre del embarazo corren el riesgo de sufrir eventos adversos, incluidos síntomas extrapiramidales y / o síntomas de abstinencia, que pueden variar en severidad y duración después del embarazo. En el nacimiento Se han informado las siguientes reacciones: agitación, hipertonía, hipotonía, temblores, somnolencia, dificultad respiratoria, trastornos alimentarios. Como resultado, los recién nacidos deben ser monitoreados de cerca.

Lactancia

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sulpirida se excreta en la leche materna en cantidades significativas, en algunos casos excediendo en un 10% de la dosis ajustada al peso materno, pero no se han excedido los niveles sanguíneos en los lactantes.

No se ha evaluado la información sobre los efectos de sulprida en recién nacidos y en lactantes es insuficiente.

Se debe decidir si se interrumpe la lactancia materna o no tomar sulprida teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad

Se observó una disminución en la fertilidad relacionada con los efectos farmacológicos del fármaco (efecto dependiente de prolactina) en los animales tratados.

Reacciones adversas:

Reacciones Adversas

Las reacciones adversas mencionadas a continuación se encuentran agrupadas, según su frecuencia CIOMS en: muy común ($\geq 10\%$); común (≥ 1 y $< 10\%$); poco común (≥ 0.1 y $< 1\%$); rara (≥ 0.01 y $< 0.1\%$); muy raras ($< 0.01\%$) y no conocidas (no puede ser estimada con los datos disponibles).

Desordenes del sistema sanguíneo y linfático:

Poco comunes: leucopenia.

No conocidos: neutropenia, agranulocitosis.

Desordenes del sistema Inmune:

No conocidos: reacciones anafilácticas: urticaria, disnea, hipotensión y shock anafiláctico.

Desordenes Endocrinos:

Común: hiperprolactinemia.

Desordenes psiquiátricos:

Común: insomnio.

No conocidos: confusión

Desordenes del Sistema Nervioso Central:

Común: sedación o modorra, desordenes extrapiramidales (estos síntomas son generalmente reversibles a la administración de medicaciones antiparkinsonianas), parkinsonismo, tremor, acatisia.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Poco común: hipertonía, dikinesia, distonía.

Raro: crisis oculogírica.

No conocidos: síndrome neuroléptico maligno, hipokinesia, disquinesia tardía (han sido reportadas como con todos los neurolépticos, después de la administración de neurolépticos de más de 3 meses. Medicaciones antiparkinsonianas son inefectivas o pueden inducir agravación de los síntomas), convulsiones.

Desordenes del metabolismo y nutrición:

No conocidos: Hiponatremia, síndrome de inapropiada secreción de hormona antidiurética. (SIADH).

Desordenes cardíacos:

Raros: arritmia ventricular, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular.

No conocidos: QT prolongado en el electrocardiograma, paro cardíaco, torsade de pointes, muerte súbita.

Condiciones del corazón

Raras: arritmias ventriculares como torsades de pointes, taquicardia ventricular, que pueden conducir a fibrilación ventricular o paro cardíaco.

Frecuencia no conocida: prolongación del intervalo QT, muerte súbita.

Desordenes vasculares:

Poco comunes: hipotensión ortostática.

No conocidos: embolismo venoso, embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda, aumento en la presión arterial.

Desordenes Gastrointestinales:

Frecuentes: estreñimiento.

Poco comunes: hipersecreción salivar.

Desordenes Hepatobiliares:

Comunes: aumento de las enzimas hepáticas.

Frecuencia no conocida: lesiones hepatocelulares, colestáticas o mixtas.

Desordenes de la piel y el tejido subcutáneo:

Frecuentes: erupción maculopapular.

Embarazo, puerperio y trastornos perinatales.

Frecuencia no conocida: síndrome de abstinencia neonatal (ver sección 4.6).

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Trastornos de los órganos reproductivos y de las mamas.

Frecuente: galactorrea.

Poco frecuentes: amenorrea, impotencia o frigidez.

Frecuencia no conocida: ginecomastia

Embarazo, puerperio y condiciones perinatales:

No conocidas: síntomas extrapiramidales, síndrome de abstinencia neonatal.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración.

Frecuente: aumento de peso.

Desordenes musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

No conocidos: tortícolis, trismus

Población Pediátrica

Contraindicado en esta población

Sobredosis

Signos y síntomas

La experiencia con sulpirida en sobredosis es limitada. En caso de sobredosis, podrían presentarse manifestaciones disquinéticas con tortícolis espasmódica, protrusión de la lengua y trismus. Algunos pacientes podrían desarrollar manifestaciones parkinsonianas potencialmente peligrosas para la vida y coma.

Se han reportado desenlaces fatales principalmente en combinación con otros agentes psicotrópicos.

Sulpirida se elimina parcialmente mediante hemodiálisis.

Manejo

No hay un antídoto específico de sulpirida. El tratamiento es solo sintomático. Por tanto, deben instaurarse medidas de soporte apropiadas, se recomienda estrecha supervisión de las funciones vitales y monitoreo cardíaco (riesgo de prolongación del intervalo QT y subsecuentes arritmias ventriculares) hasta la completa recuperación del paciente.

En caso de síntomas extrapiramidales severos, deben administrarse anticolinérgicos

Condición de Venta:

Con fórmula facultativa

Adicionalmente, la concentración de principio activo y forma farmacéutica fueron incluidos en Norma Farmacológica 19.16.0.0.N10

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.13.8. PERÓXIDO DE HIDRÓGENO

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Peróxido de hidrógeno en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración:

Cada 100 mL contiene Peróxido de hidrógeno 0.12 g
Cada 100 mL contiene Peróxido de hidrógeno 1.5 g
Cada 100 mL contiene Peróxido de hidrógeno 3 g
Cada 100 mL contiene Peróxido de hidrógeno 3.6 g
Cada 100 mL contiene Peróxido de hidrógeno 4 g

Forma farmacéutica:

Solución tópica externa.

Indicaciones:

Antiséptico y desinfectante de uso externo para gargarismos, duchas nasales lavado de heridas, infecciones menores de la piel.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y precauciones:

- Solo para uso externo
- No tragar.
- Evitar el contacto con los ojos. Si llega a producirse contacto con los ojos, lavar con abundante agua y consultar al profesional de la salud.
- En caso de persistir la irritación del sitio tratado por más de 7 días, se debe reevaluar la situación por parte del profesional sanitario.
- El uso prolongado o grandes dosis puede producir irritación en las encías (en caso de usarse como enjuague bucal) con hipertrofia papilar reversible, conocido como lengua vellosa.
- No usar para irrigar cavidades cerradas o semicerradas, o en heridas muy vascularizadas o debajo de vendajes oclusivos.
- Es posible que haya contaminación microbiana, tan pronto se abra el envase de la preparación.

Embarazo y Lactancia, Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas:

Embarazo y lactancia:

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

No aplica.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

No aplica.

Interacciones:

No existen datos disponibles.

Reacciones Adversas:

- Se han reportado casos de embolia gaseosa, como causa de paro cardíaco; ocasionado cuando el peróxido de hidrógeno ha sido aplicado cerca de cavidades cerradas o semicerradas o en heridas quirúrgicas profundas.
- Quemaduras irritantes en piel y mucosas con dolor, que desaparece posterior a 1 hora de la aplicación.
- Sensación de hormigueo en heridas.
- Lengua vellosa, secundario a uso prolongado y a altas dosis cuando es utilizado como enjuague bucal.

Dosificación y Grupo Etario:

Heridas superficiales de la piel:

Se debe aplicar sobre la zona afectada directamente o utilizando algodón/gasa.

Enjuagues bucales (tratamientos dentales):

Diluir con la misma cantidad de agua y enjuagar la boca durante 1 minuto. Se debe repetir hasta por máximo 4 veces al día.

No usar en caso de heridas gingivales.

Población pediátrica:

No usar en menores de 6 años.

En enjuagues bucales no se debe administrar en menores de 12 años. En adolescentes (12-18 años) usar bajo supervisión de un adulto.

Vía de Administración:

Uso tópico externo (incluye mucosa oral)

Condición de Venta:

Sin fórmula facultativa.

Adicionalmente, la concentración de principio activo y forma farmacéutica fueron incluidos en Norma Farmacológica

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

3.1.14 MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

3.1.14.1. NEOGYNON®

Expediente : 38692
Radicado : 20181110120 / 20191032467 / 20191048227
Fecha : 15/03/2019
Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada gragea contiene 0,250mg de Levonorgestrel y 0,050mg de Etinilestradiol

Forma Farmacéutica: Grageas

Indicaciones: Anovulatorio

Contraindicaciones: Los anticonceptivos orales combinados (AOC) no se deben usar en presencia de cualquiera de las condiciones expuestas a continuación. Si cualquiera de estas condiciones apareciera por primera vez durante el uso de AOC, se debe suspender inmediatamente el producto.

- Presencia o antecedente de eventos trombóticos/tromboembólicos venosos o arteriales (por ejemplo, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, infarto de miocardio) o de un accidente cerebrovascular.
- Presencia o antecedente de pródromos de una trombosis (por ejemplo, evento isquémico transitorio, angina de pecho).
- Un alto riesgo de trombosis arterial o venosa
- Antecedente de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Diabetes mellitus con síntomas vasculares.
- Enfermedad hepática severa, siempre que los valores de la función hepática no se hayan normalizado.
- Uso de medicamentos antivirales que actúan de forma directa (DAA, por sus siglas en inglés) que contienen ombitasvir, paritaprevir, o dasabuvir, y combinaciones de los mismos
- Presencia o antecedente de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Tumor maligno conocido o sospechado, influenciado por esteroides sexuales (por ejemplo, de los órganos genitales o las mamas).
- Sangrado vaginal no diagnosticado.
- Embarazo conocido o sospechado.

Hipersensibilidad a los principios activos o cualquiera de los excipientes.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Modificación de Contraindicaciones.
- Modificación de Advertencias y precauciones.
- Modificación de Interacciones.
- Inserto versión: 14 / 09 de agosto de 2016
- IPP versión: 14 / 09 de agosto de 2016

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

Nuevas Contraindicaciones:

Los anticonceptivos orales combinados (AOC) no se deben usar en presencia de cualquiera de las condiciones expuestas a continuación. Si cualquiera de estas condiciones apareciera por primera vez durante el uso de AOC, se debe suspender inmediatamente el producto.

- Presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (TEV): - Tromboembolismo venoso: TEV actual (con anticoagulantes) o antecedentes del mismo (p. ej., trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP)). - Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo venoso: resistencia a la PCA (incluyendo el factor V Leiden), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S. - Cirugía mayor con inmovilización prolongada. - Riesgo elevado de tromboembolismo venoso debido a la presencia de varios factores de riesgo.
- Presencia o riesgo de tromboembolismo arterial: - Tromboembolismo arterial actual, antecedentes de Tromboembolismo arterial (p.ej. infarto de miocardio) o afección prodrómica (p. ej. angina de pecho). – Enfermedad cerebrovascular: ictus actual, antecedentes de ictus o afección prodrómica (p. ej. accidente isquémico transitorio, AIT).
- Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo arterial, tal como Hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).
- Antecedente de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Alto Riesgo de tromboembolismo arterial debido a múltiples factores de riesgo, o a la presencia de un factor de riesgo grave, como: Hipertensión grave, dislipoproteinemia severa, diabetes mellitus con compromiso vascular.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Enfermedad hepática severa, siempre que los valores de la función hepática no se hayan normalizado.
- Presencia o antecedente de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Tumor maligno conocido o sospechado, influenciado por esteroides sexuales (por ejemplo, de los órganos genitales o las mamas).
- Sangrado vaginal no diagnosticado.
- Embarazo conocido o sospechado.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.
- Uso concomitante con ciertos medicamentos antivirales contra el virus de la hepatitis C (VHC), tales como ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir.

Nuevas Advertencias y precauciones:

Advertencias

Trastornos circulatorios

Estudios epidemiológicos han sugerido una asociación entre el uso de los AOC y un riesgo aumentado de enfermedades trombóticas y tromboembólicas arteriales y venosas como infarto de miocardio, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y accidentes cerebrovasculares. Estos eventos ocurren raramente.

El riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso. Este aumento del riesgo está presente poco después de comenzar un AOC o reanudar (después de un intervalo sin píldora de 4 semanas o más) el mismo AOC o uno diferente. Los datos de un amplio estudio prospectivo de cohortes con 3 grupos sugieren que este aumento del riesgo está presente principalmente durante los primeros 3 meses.

El riesgo global de tromboembolismo venoso (TEV) en las usuarias de AOC de baja dosis de estrógenos ($< 50 \mu\text{g}$ de etinilestradiol) es dos a tres veces mayor que para las no usuarias de AOC que no están embarazadas y permanece menor que el riesgo asociado al embarazo y parto. No se puede descartar un aumento adicional en el riesgo de TEV en usuarias de AOC que contienen $\geq 50 \mu\text{g}$ de etinilestradiol.

El TEV puede poner en riesgo la vida o puede tener un desenlace fatal (en 1-2% de los casos).

El tromboembolismo venoso (TEV), que se manifiesta como trombosis venosa profunda y/o embolismo pulmonar, puede presentarse durante el uso de cualquier AOC.

Muy raramente, se ha informado de trombosis en otros vasos sanguíneos, por ejemplo en arterias y venas hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinianas, en usuarias de AOC.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los síntomas de la trombosis venosa profunda (TVP) pueden incluir: inflamación en una sola pierna o a lo largo de una vena en la pierna; dolor o sensibilidad en la pierna que puede sentirse sólo al ponerse de pie o caminar, aumento del calor en la pierna afectada; enrojecimiento o decoloración de la piel en la pierna.

Los síntomas de embolismo pulmonar (EP) pueden incluir: aparición súbita de disnea inexplicada o respiración rápida; tos repentina con expectoración de sangre; dolor torácico agudo que puede aumentar con la respiración profunda; sensación de ansiedad; mareo o aturdimiento severo; latido cardíaco rápido o irregular. Algunos de estos síntomas (por ejemplo, "disnea", "tos") no son específicos y pueden confundirse con eventos más frecuentes o menos severos (por ejemplo, infecciones del tracto respiratorio).

Un evento tromboembólico arterial puede incluir accidente cerebrovascular, oclusión vascular o infarto de miocardio (IM). Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir: debilidad o entumecimiento repentino de la cara, brazos o piernas, especialmente en un lado del cuerpo; confusión repentina, dificultad para hablar o entender; problemas repentinos de visión en un ojo o en ambos; dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o coordinación; cefalea repentina, severa o prolongada sin causa conocida; pérdida de la consciencia o desmayo con o sin convulsiones. Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino, inflamación y ligera decoloración azul de una extremidad; abdomen agudo.

Los síntomas de IM pueden incluir: dolor, malestar, presión, pesadez, sensación de opresión o llenura en el pecho, brazo o debajo del esternón; malestar que irradia a la espalda, mandíbula, garganta, brazo, estómago; sensación de llenura, indigestión o asfixia; sudoración, náusea, vómito o mareo; debilidad extrema, ansiedad o disnea; latidos cardíacos rápidos o irregulares.

Los eventos tromboembólicos arteriales pueden ser potencialmente mortales o pueden tener un desenlace fatal.

En mujeres que posean una combinación de factores de riesgo o que presenten mayor severidad de un factor de riesgo individual debe considerarse el potencial para un mayor riesgo sinérgico de trombosis. Este incremento del riesgo podría ser mayor que un simple riesgo acumulado de los factores. Un AOC no debe prescribirse en caso de una evaluación riesgo beneficio negativa.

El riesgo de eventos trombóticos/tromboembólicos venosos o arteriales o de un accidente cerebrovascular aumenta con:

- la edad;
- obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²) ;

Acta No. 23 de 2019 SEM

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



- antecedentes familiares positivos (es decir, tromboembolismo arterial o venoso en un hermano o un progenitor a una edad relativamente joven). Si se sospecha o conoce una predisposición hereditaria, se deberá remitir a la mujer a un especialista para asesoramiento antes de decidir sobre el uso de cualquier AOC;
- inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier cirugía en las piernas o traumatismo importante. En estas situaciones es recomendable suspender el uso del AOC (al menos cuatro semanas antes en caso de una cirugía programada) y no reanudarlo hasta dos semanas después de volver a la movilidad completa.
- tabaquismo (a mayor consumo y a mayor edad el riesgo aumenta más, especialmente en mujeres mayores de 35 años);
- dislipoproteinemia;
- hipertensión arterial;
- migraña;
- enfermedad valvular cardíaca;
- fibrilación auricular.

No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en el tromboembolismo venoso.

Tiene que considerarse el riesgo aumentado de tromboembolismo en el puerperio.

Otras entidades médicas que se han asociado con eventos circulatorios adversos incluyen diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico urémico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia de células falciformes.

Un aumento de la frecuencia o severidad de la migraña durante el uso de AOC (que puede ser un pródromo de un evento cerebrovascular) puede ser la razón para la interrupción inmediata del AOC.

Los factores bioquímicos que pueden ser indicativos de predisposición adquirida o hereditaria para trombosis venosa o arterial incluyen la resistencia a la Proteína C Activada (PCa), hiperhomocisteinemia, deficiencia de antitrombina III, deficiencia de Proteína C, deficiencia de Proteína S, anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).

Al considerar el riesgo/beneficio, el médico tiene que tener en cuenta que el tratamiento adecuado de una entidad puede reducir el riesgo asociado de trombosis y que el riesgo asociado con el embarazo es mayor que el asociado con el uso de AOC de baja dosis (<0.05 mg de etinilestradiol).

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tumores

El factor de riesgo más importante para cáncer del cuello uterino es la infección persistente por el VPH. Algunos estudios epidemiológicos han indicado que el uso de los AOC a largo plazo puede contribuir más a este riesgo aumentado, pero sigue la controversia sobre el grado en que este hallazgo es atribuible a efectos de confusión, por ejemplo, estudios de tamizaje cervical y comportamiento sexual, incluyendo el uso de anticonceptivos de barrera.

Un meta-análisis de 54 estudios epidemiológicos mostró que existe un riesgo relativo ligeramente mayor ($RR = 1.24$) de que se diagnostique cáncer de mama en las mujeres que utilizan actualmente AOC. El exceso de riesgo desaparece gradualmente en el curso de los 10 años después de la suspensión del uso de los AOC. Ya que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el número adicional de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias recientes y actuales de AOC es pequeño en relación con el riesgo general de cáncer de mama. Estos estudios no aportan evidencias sobre las causas. El patrón observado de aumento del riesgo podría deberse a un diagnóstico más precoz de cáncer de mama en las usuarias de AOC, a los efectos biológicos de los AOC o a una combinación de ambos. Los cánceres de mama diagnosticados en mujeres que han utilizado un AOC en alguna ocasión tienden a estar menos avanzados desde el punto de vista clínico que los diagnosticados en quienes nunca los han usado.

En casos raros se han reportado tumores hepáticos benignos y, aún más raramente, tumores hepáticos malignos en usuarias de AOC. En casos aislados, estos tumores han ocasionado hemorragias intraabdominales potencialmente mortales. Debe considerarse un tumor hepático en el diagnóstico diferencial en mujeres que toman AOC y que presentan dolor intenso en la parte superior del abdomen, aumento de tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal.

Los tumores malignos pueden poner en riesgo la vida o pueden tener un desenlace fatal.

Otras condiciones

Las mujeres con hipertrigliceridemia, o con antecedentes familiares de la misma, pueden tener un mayor riesgo de pancreatitis cuando utilizan AOC.

Aunque se han comunicado pequeños aumentos de la presión arterial en muchas mujeres que toman AOC, son raros los incrementos con relevancia clínica. Sin embargo, si se desarrolla una hipertensión arterial sostenida clínicamente significativa durante el uso de un AOC, es prudente que el médico suspenda el AOC y trate la hipertensión. Cuando se considere adecuado, puede reanudarse el uso del AOC si con el tratamiento antihipertensivo se alcanzan valores normales de presión arterial.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha informado que las siguientes condiciones pueden aparecer o empeorar tanto durante el embarazo como con el uso de AOC, pero la evidencia de una asociación con los AOC no es concluyente: ictericia y/o prurito relacionados con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome hemolítico urémico; corea de Sydenham; herpes gravídico; pérdida de la audición relacionada con otosclerosis.

En las mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema.

Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden requerir la interrupción del uso del AOC hasta que se normalicen los marcadores de la función hepática. La recurrencia de una ictericia colestática que se presentó por primera vez durante el embarazo o con el uso previo de esteroides sexuales requiere la interrupción de los AOC.

Aunque los AOC pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no existe evidencia de que sea necesario alterar el régimen terapéutico en diabéticas que usan AOC de baja dosis (que contienen < 0.05 mg de etinilestradiol). Sin embargo, las mujeres diabéticas deben ser vigiladas cuidadosamente mientras toman AOC.

La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa se han asociado con el uso de AOC.

En ocasiones puede aparecer cloasma, especialmente en las mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras estén tomando AOC.

Exploración/consulta médica

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con AOC, se debe realizar una anamnesis completa (incluidos los antecedentes personales y familiares) y descartar un posible embarazo. Se debe medir la tensión arterial y realizar una exploración física, guiada por las contraindicaciones y por las advertencias. Es importante dirigir la atención de la mujer hacia la información sobre la trombosis venosa y arterial, incluidos el riesgo con AOC, los síntomas de TEV y TEA, los factores de riesgo conocidos y qué debe hacer en caso de una sospecha de trombosis. También se debe indicar a la mujer que lea cuidadosamente el inserto y siga las instrucciones allí descritas. La frecuencia y la naturaleza de las exploraciones deben basarse en las directrices clínicas establecidas y se adaptarán a cada mujer en particular.

Disminución de la eficacia

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La eficacia de los AOC puede reducirse en el caso de por ejemplo, comprimidos olvidados, trastornos gastrointestinales durante la toma de comprimidos o el uso de medicación concomitante.

Reducción del control del ciclo

Todos los AOC pueden producir sangrado irregular (manchado o sangrado intracíclico), especialmente durante los primeros meses de uso.

En algunas mujeres puede no haber sangrado por privación durante el intervalo libre de comprimidos. Si se ha tomado el AOC conforme a las instrucciones descritas en la sección "Posología y método de administración", es poco probable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si no se ha tomado el AOC conforme a estas instrucciones antes de la primera ausencia de sangrado por privación o si hay dos ausencias de sangrado por privación, hay que descartar un embarazo antes de seguir tomando el AOC.

Alanina aminotransferasa elevada:

Durante los ensayos clínicos en pacientes tratados por infecciones de virus de la hepatitis C (VHC) con medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, con o sin ribavirina, ocurrieron elevaciones de más de 5 veces el límite superior de transaminasas (ALT), significativamente más frecuentes en mujeres que utilizan medicamentos que contienen etinilestradiol tales como los contraceptivos hormonales combinados (CHC).

Por lo tanto, las usuarias de Neogynon deben cambiar a un método alternativo de contracepción (p. ej. contracepción con solo progestágeno o métodos no hormonales) antes de comenzar la terapia con este régimen de medicamento combinado. Neogynon debe reiniciarse 2 semanas después de completar el tratamiento con este régimen de combinación de medicamentos.

Desordenes Psiquiátricos:

El estado de ánimo depresivo y la depresión son efectos adversos bien conocidos del uso de anticonceptivos hormonales. La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo bien conocido para comportamientos suicidas y el suicidio. Se debe recomendar a las mujeres que se comuniquen con su médico en caso de cambios de humor y síntomas depresivos, incluso poco después de iniciar el tratamiento.

Las pacientes que se depriman significativamente mientras toman AOC deben suspenderlos y utilizar un método anticonceptivo alternativo para intentar determinar si el síntoma está relacionado con el medicamento. Las mujeres con antecedentes de depresión deben ser observadas cuidadosamente y deben suspender el medicamento si la depresión recurre en forma severa.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Advertencias y precauciones

- No tomar concomitantemente medicamentos o hierbas medicinales que sean inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), debido a que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.
- Los medicamentos inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.
- Los niveles elevados de enzimas CYP3A4 pueden persistir hasta por 4 semanas después de la interrupción del medicamento inductor enzimático.
- La exposición durante el embarazo para algunos de los medicamentos inductores enzimáticos se ha asociado con un mayor riesgo de defectos de nacimiento.

Las mujeres que buscan la anticoncepción de emergencia que han utilizado inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) dentro de las últimas 4 semanas, deben:

- Utilizar preferentemente una emergencia anticonceptiva no hormonal, como un dispositivo intrauterino de cobre.
- Si esto no es una opción, se debe usar el doble de la dosis usual de levonorgestrel de 1,5 miligramos a 3 miligramos (es decir, 2 paquetes) para estas mujeres.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Neogynon no está indicado durante el embarazo. Si quedara embarazada durante el tratamiento con Neogynon, deberá interrumpirse su administración. Sin embargo, estudios epidemiológicos extensos no han revelado ningún aumento del riesgo de defectos congénitos en hijos de mujeres que utilizaron AOC antes del embarazo ni efectos teratogénicos cuando se tomaron AOC inadvertidamente durante la fase inicial del embarazo.

Lactancia

La lactancia puede resultar afectada por los AOC, dado que éstos pueden reducir la cantidad de leche y alterar su composición. Por lo tanto, no se debe recomendar en general el empleo de AOC hasta tanto la madre lactante no haya suspendido completamente la lactancia. Pequeñas cantidades de esteroides anticonceptivos y/o de sus metabolitos se pueden eliminar por la leche.

Efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar maquinaria

En las usuarias de AOC no se han observado efectos sobre su capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

Nuevas Interacciones

Efectos de otros medicamentos sobre Neogynon

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pueden ocurrir interacciones con otros fármacos inductores de enzimas microsomales que pueden producir aumento de la depuración de las hormonas sexuales y que pueden producir sangrado intracíclico y/o falla del anticonceptivo.

Ya se puede observar inducción enzimática después de pocos días de tratamiento. Por lo general, se observa una inducción enzimática máxima dentro de pocas semanas. Después de interrumpir la terapia del fármaco, la inducción enzimática puede continuar hasta por cerca de 4 semanas.

Las mujeres tratadas con cualquiera de estos fármacos deben usar temporalmente un método de barrera además del AOC o elegir otro método anticonceptivo. El método de barrera debe utilizarse durante el periodo de administración concomitante del fármaco y durante 28 días después de su interrupción. Si el periodo durante el que se utiliza el método de barrera sobrepasa el final de los comprimidos del envase de AOC, se debe comenzar el siguiente envase de AOC sin el intervalo usual libre de comprimidos.

Sustancias que aumentan la depuración de los AOC (disminuyen la eficacia de los AOC por inducción enzimática), por ejemplo:

Fenitoína, barbituratos, primidona, carbamazepina, rifampicina y también posiblemente oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y productos que contienen la hierba de San Juan.

Medicamentos que pueden disminuir la eficacia de los AOC: Por inducción del metabolismo (isoenzima 3A4 del citocromo P450): etosuximida, rifabutina y modafinilo.

Sustancias con efectos variables en la depuración de los AOC, por ejemplo:

Cuando son co-administrados con AOC, muchos inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos y de la proteasa del VIH/VHC pueden aumentar o reducir las concentraciones plasmáticas de estrógeno o progestina. Estos cambios pueden ser clínicamente importantes en algunos casos.

Sustancias que disminuyen la depuración de los AOC (inhibidores enzimáticos)

Los inhibidores potentes y moderados del CYP3A4 como antimicóticos azoles (por ejemplo, itraconazol, voriconazol, fluconazol), verapamilo, los macrólidos (por ejemplo, claritromicina, eritromicina), diltiazem y el jugo de toronja pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de estrógeno o progestina o de ambos.

Se ha demostrado que las dosis de etoricoxib de 60 a 120 mg/día aumentan las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol 1.4 y 1.6 veces, respectivamente, cuando se toman de manera concomitante con un anticonceptivo hormonal combinado que contiene 0.35 mg de etinilestradiol.

Efectos de los AOC sobre otros medicamentos

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los anticonceptivos orales pueden afectar el metabolismo de otros fármacos. En consecuencia, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (por ejemplo, ciclosporina, teofilina, corticoides, metoprolol) o disminuir (por ejemplo, lamotrigina, acetaminofén, salicilatos, clorfibrato).

En estudios clínicos, la administración de un anticonceptivo hormonal que contiene etinilestradiol no dio lugar a ningún aumento o solo a un aumento débil de las concentraciones plasmáticas de los sustratos de CYP3A4 (por ejemplo, midazolam), mientras que las concentraciones plasmáticas de los sustratos de CYP1A2 pueden aumentar débilmente (por ejemplo, teofilina) o moderadamente (por ejemplo, melatonina y tizanidina).

Antidiabéticos orales e insulina:

Los AOC reducen la tolerancia a la glucosa, dando lugar a una hiperglucemia y pudiendo restar eficacia a los antidiabéticos orales e insulina.

Interacciones farmacodinámicas

Se ha observado que la administración concomitante de medicamentos que contienen etinilestradiol con medicamentos antivirales que actúan de forma directa (DAA) que contienen ombitasvir, paritaprevir, o dasabuvir, y combinaciones de los mismos, está relacionada con incrementos en los niveles de ALT a más de 20 veces el límite superior del normal en mujeres sanas y en mujeres infectadas con VHC.

Efectos de Neogynon sobre otros medicamentos

Anticoagulantes orales: Los AOC reducen el efecto de los anticoagulantes orales probablemente debido al efecto antagonista sobre algunos factores de la coagulación, sin embargo, potencian la acción del acenocumarol.

Otras formas de interacción

- Pruebas de laboratorio:

El uso de esteroides anticonceptivos puede influir en los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, incluyendo los parámetros bioquímicos de función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras) por ejemplo: globulina transportadora de corticosteroides y las fracciones de lípidos/lipoproteínas, los parámetros del metabolismo de los carbohidratos y parámetros de coagulación y la fibrinólisis. Las modificaciones generalmente permanecen dentro del intervalo normal de laboratorio.

Nuevas Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas reportadas más frecuentemente con Neogynon son náuseas, dolor abdominal, aumento de peso, cefalea, estado de ánimo deprimido, estado de ánimo alterado, dolor de mamas, sensibilidad de mamas. Ocurren en $\geq 1\%$ de las usuarias.

Las reacciones adversas graves son tromboembolismo venoso y arterial.

Lista tabulada de reacciones adversas

Los efectos secundarios que se han comunicado en usuarias de AOC, pero para los cuales la asociación no ha sido confirmada ni refutada son:

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$)	Desconocidos (no se pueden calcular a partir de los datos disponibles)
Trastornos oculares			Intolerancia a los lentes de contacto	
Trastornos gastrointestinales	Náusea Dolor abdominal	Vómito Diarrea		
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	exacerbación del lupus eritematoso sistémico
Exploraciones complementarias	Aumento de peso		Disminución de peso	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Retención de líquidos Cambios en el apetito (aumento o disminución)		intolerancia a la glucosa.
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Migraña		exacerbación de corea
Trastornos psiquiátricos	Humor deprimido Humor alterado	Disminución de la libido	Aumento de la libido	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Dolor mamario, Dolor a la palpación de las mamas	Hipertrofia mamaria	Flujo vaginal Secreción mamaria	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea Urticaria	Eritema nodoso Eritema multiforme	exacerbación de la porfiria
Trastornos vasculares				Eventos de tromboembolismo venoso y arterial**

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**** "Eventos de tromboembolismo venoso y arterial" resume las siguientes entidades médicas: oclusión venosa profunda periférica, trombosis y embolia/oclusión vascular pulmonar, trombosis, embolia e infarto/infarto de miocardio/infarto cerebral y accidente cerebrovascular no especificado como hemorrágico.**

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Las reacciones adversas que tienen una frecuencia muy baja o con retraso en la aparición de los síntomas que se consideran relacionadas con el uso de anticonceptivos orales combinados se describen a continuación:

Tumores

- La frecuencia del diagnóstico de cáncer de mama se incrementa muy ligeramente entre usuarias de anticonceptivos orales. Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años de edad, este aumento es pequeño en relación con el riesgo total de cáncer de mama. La causalidad relacionada con el uso de AOC es desconocida.
- Tumores hepáticos (benignos y malignos).

Otras condiciones

- Mujeres con hipertrigliceridemia (aumento del riesgo de pancreatitis cuando se usan AOC)
- Hipertensión arterial
- Aparición o deterioro de las condiciones para las que la asociación con el uso de AOC no es concluyente: ictericia y/o prurito relacionados con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome hemolítico urémico; Corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida de la audición relacionada con otosclerosis.
- En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema.
- Alteraciones de la función hepática.
- Cambios en la tolerancia a la glucosa o el efecto sobre la resistencia periférica a la insulina.
- Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa.
- Cloasma

Interacciones

La interacción de otros fármacos (inductores enzimáticos) con los anticonceptivos orales pueden provocar la aparición de sangrado intracíclico y/o falla del anticonceptivo, ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción".

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adicionalmente, una vez realizada la evaluación del Inserto e IPP Versión: 14 / 09 de agosto de 2016, la Sala Especializada de Medicamentos, considera que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento en cuanto al ítem de Contraindicaciones, teniendo en cuenta que repite información.

No dio respuesta satisfactoria al requerimiento en cuanto al ítem de Advertencias y precauciones, dado que no incluye la siguiente información del llamado a Revisión de oficio para el principio activo levonorgestrel emitido en Acta No 30 de 2016 numeral 3.6.6., justificando que el producto de la referencia no tiene la indicación de anticonceptivo de emergencia:

“Las mujeres que buscan la anticoncepción de emergencia que han utilizado inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) dentro de las últimas 4 semanas, deben:

- Utilizar preferentemente una emergencia anticonceptiva no hormonal, como un dispositivo intrauterino de cobre.
- Si esto no es una opción, se debe usar el doble de la dosis usual de levonorgestrel de 1,5 miligramos a 3 miligramos (es decir, 2 paquetes) para estas mujeres”.

Además, no incluye la información relacionada con la suspensión de ACO en casos de síntomas significativos de depresión o si la depresión recurre en forma severa y la precaución en mujeres con antecedentes de depresión.

Por lo tanto, considera negar el Inserto e IPP versión: 14 / 09 de agosto de 2016.

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICION, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1. NIMESULIDA

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora teniendo las consideraciones expuestas en el Acta No. 02 de 2017 SEM Segunda Parte, numeral 3.2.9 y la siguiente información:

- Que existe información de seguridad mundial que muestra que el principio activo nimesulida tiene perfil de seguridad desfavorable para hepatotoxicidad comparado con otros AINES.
- Que no se ha demostrado una eficacia superior respecto al grupo de los AINES.
- Y que para las indicaciones asignadas a nimesulida se cuenta con múltiples alternativas terapéuticas en el país.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

La Sala considera que se deben suspender los registros sanitarios de los productos que contienen nimesulida como ingrediente farmacéutico activo.

Esta suspensión podrá ser reconsiderada en caso de que los interesados desarrollen estudios farmacoepidemiológicos que involucre casos locales, con una medida de asociación que permita descartar la relación causal entre nimesulida y la toxicidad hepática fatal. Bajo la normativa sanitaria vigente los protocolos del estudio antes mencionado deberán ser previamente autorizados por el Invima con el fin de garantizar la robustez metodológica.

La solicitud de nuevos registros sanitarios con este principio activo o en curso, bajo los criterios señalados anteriormente deberá presentar protocolos de investigación para su producto.

3.3.2. NIMESULIDA

Radicado : 20191119791

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aclaración de los siguientes puntos:

1. Aparte del Boletín No. 5 de la Red de Centros de Información de Medicamentos de Latinoamérica y el Caribe (Red CIMLAC), ¿Cual es la posición actual y el análisis realizado por el INVIMA con respecto al consumo de Nimesulida en Colombia y cuáles son los soportes técnicos que sustentan esta decisión?
2. ¿Cuáles son las medidas tomadas por parte del área de vigilancia y control con respecto a la comercialización de Nimesulida en el mercado en la actualidad?

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora informa que el concepto se encuentra en el numeral 3.3.1 de la presente Acta.

3.3.3. NIDOLON TABLETAS 100MG

Expediente : 202381

Radicado : 20191029987

Fecha : 20/02/2019

Interesado : Exeltis S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 100 mg de Nimesulida

Forma farmacéutica: Tableta

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Indicaciones:

Antiinflamatorio no esteroide.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas al ácido acetil salicílico o a sus derivados. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedentes de enfermedad ácido péptica. Disfunción ventricular izquierda, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva severa y enfermedad coronaria. Cirugía de derivación arterial coronaria (by pass) enfermedad cerebrovascular. Disfunción hepática severa. Niños menores de 12 años.

Advertencias

Tercer trimestre del embarazo y lactancia. Alergia a sulfonamidas y productos relacionados. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/ min). Insuficiencia hepática moderada. Hiperlipidemia. Diabetes. Fumadores. Enfermedad arterial periférica. Se recomienda que deba iniciar tratamiento con las dosis más bajas. El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. Se recomienda el monitoreo de pruebas hepáticas en tratamientos prolongados.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, concepto de la información médica científica y los argumentos de la respuesta al llamado a revisión de oficio.

Antecedentes:

Mediante Resolución No. 2018024907 de 14 de Junio de 2018 el INVIMA ORDENA LA REVISIÓN DE OFICIO del producto, según concepto en Acta No. 02 de 2017 segunda parte numeral 3.2.9., que manifiesta:

"Concepto: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos con principio activo nimesulida, con el fin de evaluar a la luz de la información científica actual la real utilidad y seguridad de estos productos"

Lo anterior como consecuencia de las recomendaciones presentadas por el Grupo de Farmacovigilancia:

- *Existe en el mercado varias alternativas para manejo del dolor y la inflamación del sistema músculo esquelético en el grupo de antiinflamatorios.*
- *La nimesulida nunca fue aprobada en Estados Unidos de América, Reino Unido, Canadá, Australia y Nueva Zelanda por su perfil de seguridad. Las agencias de España y Francia*

Acta No. 23 de 2019 SEM

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



aprobaron la comercialización de este medicamento en un principio pero luego la suspendieron. En Francia la Revue Prescrire (Publicación especializada en prescripción de medicamento en Francia), publicó una reevaluación del perfil de seguridad de nimesulida con base en los reportes de eventos adversos hepáticos allegados por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), bases de datos europeas de farmacovigilancia y en una exhaustiva revisión de la literatura. Se reportaron en total 574 casos con lesión hepática (colestasis, ictericia, insuficiencia hepática, hepatitis y muerte por falla hepática).

- En cuanto a la información obtenida de las agencias reguladoras de referencia en Latinoamérica entre las que se encuentran Argentina (ANMAT) en 2009 publicó un boletín en el que informa la cancelación de nimesulida, Perú (DIGEMID) en 2009 suspende el registro sanitario de nimesulida debido al riesgo de hepatotoxicidad, Chile (ISP) en 2017 suspendió la distribución y comercialización de los medicamentos que contengan nimesulida, Cuba no otorgó registro sanitario para productos que contengan nimesulida. Por su parte Brasil, México y Colombia, contraindicaron su uso en menores de 12 años y emitieron recomendaciones para su uso en la población adulta en los años 2005, 2012 y 2013, respectivamente.
- La Red de Centros de Información de Medicamentos de Latinoamérica y el Caribe (Red CIMLAC) con el apoyo de la Red de Farmacovigilancia de las Américas, constituida por los representantes del área de Farmacovigilancia de las Autoridad Reguladoras Nacionales y de la OPS/OMS realizó un informe que presenta la evaluación de los riesgos asociados al uso de nimesulida. Este informe fue preparado por participantes de la Red CIMLAC constituida por los Centros de Información de Medicamentos de: Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, El Salvador, Guatemala, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, Uruguay y Venezuela. En él, se recomienda aplicar las medidas regulatorias que crean oportunas frente a la información referida y consignada en este informe de seguridad.
- Cabe anotar que a nivel regional se han presentado varios casos de hepatotoxicidad asociada al uso de nimesulida, información que se ha obtenido de varias fuentes como revisión de la literatura, Vigibase ® y los centros de farmacovigilancia latinoamericanos (4).
- Si bien no se han reportado en Colombia casos de mortalidad o hepatotoxicidad fulminante, los estudios internacionales revelan un riesgo relativo mayor en su uso comparado con otros AINES, por tal razón no se considera que el beneficio del consumo de este producto supere el riesgo.
- Se recomienda que posterior al análisis de los datos presentados en este informe se determine la conveniencia de cancelar el registro sanitario de los medicamentos que contengan nimesulida.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora informa que el concepto se encuentra en el numeral 3.3.1 de la presente Acta.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

3.3.4. SCAFLAM® TABLETAS

Expediente : 19902262
Radicado : 20191030001 / 20191041674 / 20191108577
Fecha : 08/06/2019
Interesado : Eurofarma Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 100 mg de Nimesulida

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones

Antiinflamatorio no esteroide, analgesico, antipiretico.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas al ácido acetil salicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedentes de enfermedad ácido péptica, disfunción ventricular izquierda, hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva severa y enfermedad coronaria, cirugía de derivación arterial coronaria ((bypass). Enfermedad cerebrovascular, disfunción hepática severa.

Advertencias

Tercer trimestre de embarazo y lactancia. Alergia a sulfonamidas y productos relacionados, insuficiencia renal grave (depuración de creatinina menor a 30ml/min), insuficiencia hepática moderada, hiperlipidemia, diabetes, fumadores, enfermedad arterial periférica. Se recomienda que debe iniciar el tratamiento con las dosis más bajas y por el menor tiempo requerido. El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (asa incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. Recomendar monitores de pruebas hepáticas en tratamientos prolongados

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, concepto de la información médica científica y los argumentos de la respuesta al llamado a revisión de oficio.

Antecedentes:

Mediante Resolución No. 2018024910 de 14 de Junio de 2018 el INVIMA ORDENA LA REVISIÓN DE OFICIO del producto, según concepto en Acta No. 02 de 2017 segunda parte numeral 3.2.9., que manifiesta:

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



"CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos con principio activo nimesulida, con el fin de evaluar a la luz de la información científica actual la real utilidad y seguridad de estos productos"

Lo anterior como consecuencia de las recomendaciones presentadas por el Grupo de Farmacovigilancia:

- *Existe en el mercado varias alternativas para manejo del dolor y la inflamación del sistema músculo esquelético en el grupo de antiinflamatorios.*
- *La nimesulida nunca fue aprobada en Estados Unidos de América, Reino Unido, Canadá, Australia y Nueva Zelanda por su perfil de seguridad. Las agencias de España y Francia aprobaron la comercialización de este medicamento en un principio pero luego la suspendieron. En Francia la Revue Prescrire (Publicación especializada en prescripción de medicamento en Francia), publicó una reevaluación del perfil de seguridad de nimesulida con base en los reportes de eventos adversos hepáticos allegados por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), bases de datos europeas de farmacovigilancia y en una exhaustiva revisión de la literatura. Se reportaron en total 574 casos con lesión hepática (colestasis, ictericia, insuficiencia hepática, hepatitis y muerte por falla hepática).*
- *En cuanto a la información obtenida de las agencias reguladoras de referencia en Latinoamérica entre las que se encuentran Argentina (ANMAT) en 2009 publicó un boletín en el que informa la cancelación de nimesulida, Perú (DIGEMID) en 2009 suspende el registro sanitario de nimesulida debido al riesgo de hepatotoxicidad, Chile (ISP) en 2017 suspendió la distribución y comercialización de los medicamentos que contengan nimesulida, Cuba no otorgó registro sanitario para productos que contengan nimesulida. Por su parte Brasil, México y Colombia, contraindican su uso en menores de 12 años y emitieron recomendaciones para su uso en la población adulta en los años 2005, 2012 y 2013, respectivamente.*
- *La Red de Centros de Información de Medicamentos de Latinoamérica y el Caribe (Red CIMLAC) con el apoyo de la Red de Farmacovigilancia de las Américas, constituida por los representantes del área de Farmacovigilancia de las Autoridad Reguladoras Nacionales y de la OPS/OMS realizó un informe que presenta la evaluación de los riesgos asociados al uso de nimesulida. Este informe fue preparado por participantes de la Red CIMLAC constituida por los Centros de Información de Medicamentos de: Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, El Salvador, Guatemala, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, Uruguay y Venezuela. En él, se recomienda aplicar las medidas regulatorias que crean oportunas frente a la información referida y consignada en este informe de seguridad.*
- *Cabe anotar que a nivel regional se han presentado varios casos de hepatotoxicidad asociada al uso de nimesulida, información que se ha obtenido de varias fuentes como*

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



revisión de la literatura, Vigibase ® y los centros de farmacovigilancia latinoamericanos (4).

- Si bien no se han reportado en Colombia casos de mortalidad o hepatotoxicidad fulminante, los estudios internacionales revelan un riesgo relativo mayor en su uso comparado con otros AINEs, por tal razón no se considera que el beneficio del consumo de este producto supere el riesgo.
- Se recomienda que posterior al análisis de los datos presentados en este informe se determine la conveniencia de cancelar el registro sanitario de los medicamentos que contengan nimesulida.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora informa que el concepto se encuentra en el numeral 3.3.1 de la presente Acta.

3.3.5. SCAFLAM®

Expediente : 20071272
Radicado : 20191029985 / 20191041678 / 20191108572
Fecha : 08/06/2019
Interesado : Eurofarma Colombia S.A.S.

Composición: Cada mL contiene 50 mg de Nimesulida

Forma farmacéutica: Suspension oral

Indicaciones
Antiinflamatorio no esteroide

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurotico. Reacciones alérgicas al ácido acetil salicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción ventricular izquierda, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva severa y enfermedad coronaria. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass). Enfermedad cerebrovascular. Disfunción hepática severa.

Advertencias

Tercer trimestre de embarazo y lactancia. Alergia a sulfonamidas y productos relacionados. Insuficiencia renal grave. (Depuración de creatinina <30 ml/min). Insuficiencia hepática moderada. Hiperlipidemia. Diabetes. Fumadores. Enfermedad arterial periférica. Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas. El uso concomitante con el

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

ácido acetil salicílico (asa) incrementa el riesgo de ulcera gastrointestinal y sus complicaciones. Se recomienda el monitoreo de pruebas hepáticas en tratamientos prolongados

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, concepto de la información médica científica y los argumentos de la respuesta al llamado a revisión de oficio.

Antecedentes:

Mediante Resolución No. 2018024911 de 14 de Junio de 2018 el INVIMA ORDENA LA REVISIÓN DE OFICIO del producto, según concepto en Acta No. 02 de 2017 segunda parte numeral 3.2.9., que manifiesta:

"CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos con principio activo nimesulida, con el fin de evaluar a la luz de la información científica actual la real utilidad y seguridad de estos productos"

Lo anterior como consecuencia de las recomendaciones presentadas por el Grupo de Farmacovigilancia:

- *Existe en el mercado varias alternativas para manejo del dolor y la inflamación del sistema músculo esquelético en el grupo de antiinflamatorios.*
- *La nimesulida nunca fue aprobada en Estados Unidos de América, Reino Unido, Canadá, Australia y Nueva Zelanda por su perfil de seguridad. Las agencias de España y Francia aprobaron la comercialización de este medicamento en un principio pero luego la suspendieron. En Francia la Revue Prescrire (Publicación especializada en prescripción de medicamento en Francia), publicó una reevaluación del perfil de seguridad de nimesulida con base en los reportes de eventos adversos hepáticos allegados por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), bases de datos europeas de farmacovigilancia y en una exhaustiva revisión de la literatura. Se reportaron en total 574 casos con lesión hepática (colestasis, ictericia, insuficiencia hepática, hepatitis y muerte por falla hepática).*
- *En cuanto a la información obtenida de las agencias reguladoras de referencia en Latinoamérica entre las que se encuentran Argentina (ANMAT) en 2009 publicó un boletín en el que informa la cancelación de nimesulida, Perú (DIGEMID) en 2009 suspende el registro sanitario de nimesulida debido al riesgo de hepatotoxicidad, Chile (ISP) en 2017 suspendió la distribución y comercialización de los medicamentos que contengan nimesulida, Cuba no otorgó registro sanitario para productos que contengan nimesulida. Por su parte Brasil, México y Colombia, contraindican su uso en menores de 12 años y emitieron recomendaciones para su uso en la población adulta en los años 2005, 2012 y 2013, respectivamente.*

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- *La Red de Centros de Información de Medicamentos de Latinoamérica y el Caribe (Red CIMLAC) con el apoyo de la Red de Farmacovigilancia de las Américas, constituida por los representantes del área de Farmacovigilancia de las Autoridad Reguladoras Nacionales y de la OPS/OMS realizó un informe que presenta la evaluación de los riesgos asociados al uso de nimesulida. Este informe fue preparado por participantes de la Red CIMLAC constituida por los Centros de Información de Medicamentos de: Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, El Salvador, Guatemala, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, Uruguay y Venezuela. En él, se recomienda aplicar las medidas regulatorias que crean oportunas frente a la información referida y consignada en este informe de seguridad.*
- *Cabe anotar que a nivel regional se han presentado varios casos de hepatotoxicidad asociada al uso de nimesulida, información que se ha obtenido de varias fuentes como revisión de la literatura, Vigibase ® y los centros de farmacovigilancia latinoamericanos (4).*
- *Si bien no se han reportado en Colombia casos de mortalidad o hepatotoxicidad fulminante, los estudios internacionales revelan un riesgo relativo mayor en su uso comparado con otros AINEs, por tal razón no se considera que el beneficio del consumo de este producto supere el riesgo.*
- *Se recomienda que posterior al análisis de los datos presentados en este informe se determine la conveniencia de cancelar el registro sanitario de los medicamentos que contengan nimesulida.*

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora informa que el concepto se encuentra en el numeral 3.3.1 de la presente Acta.

3.3.6. NIMESULIDA 100 MG

Expediente : 20073216
Radicado : 20181000167
Fecha : 09/01/2019
Interesado : Farmanal Ltda.

Composición: Cada tableta contiene 100 mg de Nimesulida

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones

Antiinflamatorio no esteroideo.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al medicamento, al ácido acetil salicílico o a otros antiinflamatorios no esteroides, pacientes con hemorragia gastrointestinal o úlcera gastroduodenal. Asma o

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



síndrome de hiperactividad bronquial en fase activa, niños menores de 12 años. Administrar con precaución a pacientes ancianos especialmente si padecen constipación intestinal. Pacientes con falla renal severa, con falla hepática severa o moderada. La Nimesulida no debe ser administrada a pacientes con presencia o historia de enfermedad hepática. Se recomienda el monitoreo de pruebas hepáticas en tratamientos prolongados.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, concepto de la información médica científica y los argumentos de la respuesta al llamado a revisión de oficio.

Antecedentes:

Mediante Resolución No. 2018024912 de 14 de Junio de 2018 el INVIMA ORDENA LA REVISIÓN DE OFICIO del producto, según concepto en Acta No. 02 de 2017 segunda parte numeral 3.2.9., que manifiesta:

"CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos con principio activo nimesulida, con el fin de evaluar a la luz de la información científica actual la real utilidad y seguridad de estos productos"

Lo anterior como consecuencia de las recomendaciones presentadas por el Grupo de Farmacovigilancia:

- *Existe en el mercado varias alternativas para manejo del dolor y la inflamación del sistema músculo esquelético en el grupo de antiinflamatorios.*
- *La nimesulida nunca fue aprobada en Estados Unidos de América, Reino Unido, Canadá, Australia y Nueva Zelanda por su perfil de seguridad. Las agencias de España y Francia aprobaron la comercialización de este medicamento en un principio pero luego la suspendieron. En Francia la Revue Prescrire (Publicación especializada en prescripción de medicamento en Francia), publicó una reevaluación del perfil de seguridad de nimesulida con base en los reportes de eventos adversos hepáticos allegados por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), bases de datos europeas de farmacovigilancia y en una exhaustiva revisión de la literatura. Se reportaron en total 574 casos con lesión hepática (colestasis, ictericia, insuficiencia hepática, hepatitis y muerte por falla hepática).*
- *En cuanto a la información obtenida de las agencias reguladoras de referencia en Latinoamérica entre las que se encuentran Argentina (ANMAT) en 2009 publicó un boletín en el que informa la cancelación de nimesulida, Perú (DIGEMID) en 2009 suspende el registro sanitario de nimesulida debido al riesgo de hepatotoxicidad, Chile (ISP) en 2017 suspendió la distribución y comercialización de los medicamentos que contengan nimesulida, Cuba no otorgó registro sanitario para productos que contengan nimesulida. Por su parte Brasil, México y Colombia, contraindicaron su uso en menores de 12 años y*

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



emitieron recomendaciones para su uso en la población adulta en los años 2005, 2012 y 2013, respectivamente.

- La Red de Centros de Información de Medicamentos de Latinoamérica y el Caribe (Red CIMLAC) con el apoyo de la Red de Farmacovigilancia de las Américas, constituida por los representantes del área de Farmacovigilancia de las Autoridad Reguladoras Nacionales y de la OPS/OMS realizó un informe que presenta la evaluación de los riesgos asociados al uso de nimesulida. Este informe fue preparado por participantes de la Red CIMLAC constituida por los Centros de Información de Medicamentos de: Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, El Salvador, Guatemala, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, Uruguay y Venezuela. En él, se recomienda aplicar las medidas regulatorias que crean oportunas frente a la información referida y consignada en este informe de seguridad.
- Cabe anotar que a nivel regional se han presentado varios casos de hepatotoxicidad asociada al uso de nimesulida, información que se ha obtenido de varias fuentes como revisión de la literatura, Vigibase ® y los centros de farmacovigilancia latinoamericanos (4).
- Si bien no se han reportado en Colombia casos de mortalidad o hepatotoxicidad fulminante, los estudios internacionales revelan un riesgo relativo mayor en su uso comparado con otros AINEs, por tal razón no se considera que el beneficio del consumo de este producto supere el riesgo.
- Se recomienda que posterior al análisis de los datos presentados en este informe se determine la conveniencia de cancelar el registro sanitario de los medicamentos que contengan nimesulida.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora informa que el concepto se encuentra en el numeral 3.3.1 de la presente Acta.

3.3.7. BICROM TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20071150
Radicado : 20191030000
Fecha : 20/02/2019
Interesado : Impropharma S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 100 mg de Nimesulida

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones
Antiinflamatorio no esteroide.

Contraindicaciones

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurotico. Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción ventricular izquierda, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva severa y enfermedad coronaria. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass). Enfermedad cerebrovascular. Disfunción hepática severa.

Advertencias

Tercer trimestre de embarazo y lactancia. Alergia a sulfonamidas y productos relacionados. Insuficiencia renal grave. (Depuración de creatinina <30 ml/min). Insuficiencia hepática moderada. Hiperlipidemia. Diabetes. Fumadores. Enfermedad arterial periférica. Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas. El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. Se recomienda el monitoreo de pruebas hepáticas en tratamientos prolongados.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, concepto de la información médica científica y los argumentos de la respuesta al llamado a revisión de oficio.

Antecedentes:

Mediante Resolución No. 2018024944 de 14 de Junio de 2018 el INVIMA ORDENA LA REVISIÓN DE OFICIO del producto, según concepto en Acta No. 02 de 2017 segunda parte numeral 3.2.9., que manifiesta:

"CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos con principio activo nimesulida, con el fin de evaluar a la luz de la información científica actual la real utilidad y seguridad de estos productos"

Lo anterior como consecuencia de las recomendaciones presentadas por el Grupo de Farmacovigilancia:

- *Existe en el mercado varias alternativas para manejo del dolor y la inflamación del sistema músculo esquelético en el grupo de antiinflamatorios.*
- *La nimesulida nunca fue aprobada en Estados Unidos de América, Reino Unido, Canadá, Australia y Nueva Zelanda por su perfil de seguridad. Las agencias de España y Francia aprobaron la comercialización de este medicamento en un principio pero luego la suspendieron. En Francia la Revue Prescrire (Publicación especializada en prescripción de medicamento en Francia), publicó una reevaluación del perfil de seguridad de nimesulida con base en los reportes de eventos adversos hepáticos allegados por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), bases de datos europeas de*

Acta No. 23 de 2019 SEM

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



farmacovigilancia y en una exhaustiva revisión de la literatura. Se reportaron en total 574 casos con lesión hepática (colestasis, ictericia, insuficiencia hepática, hepatitis y muerte por falla hepática).

- En cuanto a la información obtenida de las agencias reguladoras de referencia en Latinoamérica entre las que se encuentran Argentina (ANMAT) en 2009 publicó un boletín en el que informa la cancelación de nimesulida, Perú (DIGEMID) en 2009 suspende el registro sanitario de nimesulida debido al riesgo de hepatotoxicidad, Chile (ISP) en 2017 suspendió la distribución y comercialización de los medicamentos que contengan nimesulida, Cuba no otorgó registro sanitario para productos que contengan nimesulida. Por su parte Brasil, México y Colombia, contraindican su uso en menores de 12 años y emitieron recomendaciones para su uso en la población adulta en los años 2005, 2012 y 2013, respectivamente.
- La Red de Centros de Información de Medicamentos de Latinoamérica y el Caribe (Red CIMLAC) con el apoyo de la Red de Farmacovigilancia de las Américas, constituida por los representantes del área de Farmacovigilancia de las Autoridad Reguladoras Nacionales y de la OPS/OMS realizó un informe que presenta la evaluación de los riesgos asociados al uso de nimesulida. Este informe fue preparado por participantes de la Red CIMLAC constituida por los Centros de Información de Medicamentos de: Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, El Salvador, Guatemala, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, Uruguay y Venezuela. En él, se recomienda aplicar las medidas regulatorias que crean oportunas frente a la información referida y consignada en este informe de seguridad.
- Cabe anotar que a nivel regional se han presentado varios casos de hepatotoxicidad asociada al uso de nimesulida, información que se ha obtenido de varias fuentes como revisión de la literatura, Vigibase ® y los centros de farmacovigilancia latinoamericanos (4).
- Si bien no se han reportado en Colombia casos de mortalidad o hepatotoxicidad fulminante, los estudios internacionales revelan un riesgo relativo mayor en su uso comparado con otros AINEs, por tal razón no se considera que el beneficio del consumo de este producto supere el riesgo.
- Se recomienda que posterior al análisis de los datos presentados en este informe se determine la conveniencia de cancelar el registro sanitario de los medicamentos que contengan nimesulida.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora informa que el concepto se encuentra en el numeral 3.3.1 de la presente Acta.

3.3.8. NIMESULIDA TABLETAS 100 MG

Expediente : 20030704
Radicado : 20181000184

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Fecha : 22/03/2019

Interesado : Laboratorio Profesional Farmaceutico Laproff S.A.

Principio activo: Cada tableta contiene 100 mg de Nimesulida

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones

Antiinflamatorio no esteroide.

Contraindicaciones:

- hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes.
- broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurotico.
- reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines.
- úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica.
- disfunción ventricular izquierda, hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva severa y enfermedad coronaria.
- cirugía de derivación arterial coronaria (bypass)
- enfermedad cerebrovascular.
- disfunción hepática severa.
- insuficiencia renal grave
- tercer trimestre del embarazo;
- lactancia
- menores de 12 años de edad.

Advertencias y precauciones

El riesgo de aparición de reacciones adversas a nimesulida puede reducirse acortando, en lo posible, la duración del tratamiento. Si no se observa beneficio clínico, deberá interrumpirse el tratamiento.

Los pacientes que experimenten síntomas compatibles con la existencia de una lesión hepática (p. Ej. Anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga o coluria) o aquellos que presenten unos resultados anormales en las pruebas analíticas de función hepática, deberán interrumpir el tratamiento. Estos pacientes no deben reiniciar el tratamiento. El daño hepático puede aparecer tras periodos cortos de exposición a nimesulida y es reversible en la mayoría de los casos.

Se debe evitar la administración concomitante de nimesulida con medicamentos con acción hepatotóxica conocida, así como en casos de abuso de alcohol, ya que puede aumentar el riesgo de reacciones hepáticas.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante el tratamiento con nimesulida, los pacientes deben abstenerse de tomar otros analgésicos. No se recomienda el uso simultáneo con otros aines.

El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Puede aparecer una hemorragia gastrointestinal o ulceración/perforación en cualquier momento del tratamiento, existan o no síntomas indicativos o antecedentes de alteraciones gastrointestinales. En caso de que aparezca una hemorragia gastrointestinal o ulceración, debe interrumpirse el tratamiento.

Se debe utilizar con precaución nimesulida en pacientes con alteraciones gastrointestinales, incluyendo historia de úlcera péptica, historia de hemorragia gastrointestinal, colitis ulcerosa, o enfermedad de crohn.

Se recomienda utilizar nimesulida con precaución en pacientes con la función renal o cardíaca alterada, ya que este medicamento puede provocar un deterioro de la función renal. En caso de que este deterioro se produzca, debe interrumpirse el tratamiento.

Los pacientes ancianos son especialmente susceptibles a los efectos adversos de los aines, incluyendo la hemorragia gastrointestinal y la perforación, y la alteración de las funciones renal, cardíaca y hepática. Por lo tanto se recomienda un adecuado seguimiento clínico.

Dado que la nimesulida interfiere en la función plaquetaria, debe emplearse con precaución en pacientes con diátesis hemorrágica. En cualquier caso, nimesulida no es un sustituto de los medicamentos que contienen ácido acetilsalicílico para la profilaxis cardiovascular.

Pueden enmascarar la fiebre producida por una infección bacteriana subyacente. Enfermedad arterial periférica.

Se ha reportado incremento del riesgo de fibrilación atrial, en asociación con el uso de aines.

Puede ocurrir hiperkalemia, especialmente en pacientes con diabetes subyacente, falla renal y/o tratamiento concomitante con agentes que promueven la hiperkalemia (ver interacciones).

Los niveles de potasio deben ser monitoreados en estas circunstancias el uso de nimesulida puede perjudicar la fertilidad en la mujer, por lo que no se recomienda su uso en mujeres que estén intentando concebir. en mujeres con dificultad para concebir, o que están en tratamiento de infertilidad, se debe considerar la retirada de tratamientos con nimesulida

Embarazo:

El uso de nimesulida está contraindicado en el tercer trimestre del embarazo.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Como ocurre con otros aines, no se recomienda el uso de nimesulida en mujeres que están intentando concebir.

Debido a su conocida capacidad de inhibir la síntesis de prostaglandinas, la nimesulida puede producir, al igual que otros aines, el cierre prematuro del ductus arteriosus, hipertensión pulmonar, oliguria, oligoamnios, aumento del riesgo de hemorragia, inercia uterina y edema periférico. Se han descrito casos aislados de fallo renal en recién nacidos de mujeres que tomaron nimesulida al final del embarazo.

Por otra parte, aunque estudios realizados en conejos han demostrado que existe una toxicidad atípica de la nimesulida sobre la reproducción, no se dispone de datos adecuados sobre el uso de nimesulida en mujeres embarazadas, por lo que se desconoce el riesgo potencial en humanos. Por este motivo, no se recomienda prescribir este fármaco durante los dos primeros trimestres del embarazo.

Lactancia: se desconoce si la nimesulida se excreta en leche humana. nimesulida está contraindicado en la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

No se han realizado estudios sobre el efecto de nimesulida en la capacidad de conducir o utilizar máquinas. De todas formas, los pacientes que experimenten mareos, vértigos, o somnolencia tras tomar nimesulida deberían abstenerse de conducir o utilizar máquinas.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, concepto de la información médica científica y los argumentos de la respuesta al llamado a revisión de oficio.

Antecedentes:

Mediante Resolución No. 2018041120 de 25 de Septiembre de 2018 el INVIMA ORDENA LA REVISIÓN DE OFICIO del producto, según concepto en Acta No. 02 de 2017 segunda parte numeral 3.2.9., que manifiesta:

"CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos con principio activo nimesulida, con el fin de evaluar a la luz de la información científica actual la real utilidad y seguridad de estos productos"

Lo anterior como consecuencia de las recomendaciones presentadas por el Grupo de Farmacovigilancia:

- *Existe en el mercado varias alternativas para manejo del dolor y la inflamación del sistema músculo esquelético en el grupo de antiinflamatorios.*
- *La nimesulida nunca fue aprobada en Estados Unidos de América, Reino Unido, Canadá, Australia y Nueva Zelanda por su perfil de seguridad. Las agencias de España y Francia*

Acta No. 23 de 2019 SEM

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



aprobaron la comercialización de este medicamento en un principio pero luego la suspendieron. En Francia la Revue Prescrire (Publicación especializada en prescripción de medicamento en Francia), publicó una reevaluación del perfil de seguridad de nimesulida con base en los reportes de eventos adversos hepáticos allegados por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), bases de datos europeas de farmacovigilancia y en una exhaustiva revisión de la literatura. Se reportaron en total 574 casos con lesión hepática (colestasis, ictericia, insuficiencia hepática, hepatitis y muerte por falla hepática).

- En cuanto a la información obtenida de las agencias reguladoras de referencia en Latinoamérica entre las que se encuentran Argentina (ANMAT) en 2009 publicó un boletín en el que informa la cancelación de nimesulida, Perú (DIGEMID) en 2009 suspende el registro sanitario de nimesulida debido al riesgo de hepatotoxicidad, Chile (ISP) en 2017 suspendió la distribución y comercialización de los medicamentos que contengan nimesulida, Cuba no otorgó registro sanitario para productos que contengan nimesulida. Por su parte Brasil, México y Colombia, contraindican su uso en menores de 12 años y emitieron recomendaciones para su uso en la población adulta en los años 2005, 2012 y 2013, respectivamente.
- La Red de Centros de Información de Medicamentos de Latinoamérica y el Caribe (Red CIMLAC) con el apoyo de la Red de Farmacovigilancia de las Américas, constituida por los representantes del área de Farmacovigilancia de las Autoridad Reguladoras Nacionales y de la OPS/OMS realizó un informe que presenta la evaluación de los riesgos asociados al uso de nimesulida. Este informe fue preparado por participantes de la Red CIMLAC constituida por los Centros de Información de Medicamentos de: Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, El Salvador, Guatemala, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, Uruguay y Venezuela. En él, se recomienda aplicar las medidas regulatorias que crean oportunas frente a la información referida y consignada en este informe de seguridad.
- Cabe anotar que a nivel regional se han presentado varios casos de hepatotoxicidad asociada al uso de nimesulida, información que se ha obtenido de varias fuentes como revisión de la literatura, Vigibase ® y los centros de farmacovigilancia latinoamericanos (4).
- Si bien no se han reportado en Colombia casos de mortalidad o hepatotoxicidad fulminante, los estudios internacionales revelan un riesgo relativo mayor en su uso comparado con otros AINEs, por tal razón no se considera que el beneficio del consumo de este producto supere el riesgo.
- Se recomienda que posterior al análisis de los datos presentados en este informe se determine la conveniencia de cancelar el registro sanitario de los medicamentos que contengan nimesulida.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora informa que el concepto se encuentra en el numeral 3.3.1 de la presente Acta.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.3.9. DOLONIME TABLETAS

Expediente : 46901
Radicado : 20181000186
Fecha : 14/01/2019
Interesado : Laboratorios Chalver de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene 100 mg de Nimesulida

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones
Analgesico, antiinflamatorio.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas al ácido acetil salicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedentes de enfermedad ácido péptica. Disfunción ventricular izquierda, hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva severa y enfermedad coronaria. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass). Enfermedad cerebrovascular. Disfunción hepática severa. En tratamientos prolongados se requiere monitoreo de pruebas hepáticas. Trastornos severos de la coagulación. Contraindicado en menores de 12 años.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, concepto de la información médica científica y los argumentos de la respuesta al llamado a revisión de oficio.

Antecedentes:

Mediante Resolución No. 2018024946 de 14 de Junio de 2018 el INVIMA ORDENA LA REVISIÓN DE OFICIO del producto, según concepto en Acta No. 02 de 2017 segunda parte numeral 3.2.9., que manifiesta:

"CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos con principio activo nimesulida, con el fin de evaluar a la luz de la información científica actual la real utilidad y seguridad de estos productos"

Lo anterior como consecuencia de las recomendaciones presentadas por el Grupo de Farmacovigilancia:

- *Existe en el mercado varias alternativas para manejo del dolor y la inflamación del sistema músculo esquelético en el grupo de antiinflamatorios.*

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- La nimesulida nunca fue aprobada en Estados Unidos de América, Reino Unido, Canadá, Australia y Nueva Zelanda por su perfil de seguridad. Las agencias de España y Francia aprobaron la comercialización de este medicamento en un principio pero luego la suspendieron. En Francia la Revue Prescrire (Publicación especializada en prescripción de medicamento en Francia), publicó una reevaluación del perfil de seguridad de nimesulida con base en los reportes de eventos adversos hepáticos allegados por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), bases de datos europeas de farmacovigilancia y en una exhaustiva revisión de la literatura. Se reportaron en total 574 casos con lesión hepática (colestasis, ictericia, insuficiencia hepática, hepatitis y muerte por falla hepática).
- En cuanto a la información obtenida de las agencias reguladoras de referencia en Latinoamérica entre las que se encuentran Argentina (ANMAT) en 2009 publicó un boletín en el que informa la cancelación de nimesulida, Perú (DIGEMID) en 2009 suspende el registro sanitario de nimesulida debido al riesgo de hepatotoxicidad, Chile (ISP) en 2017 suspendió la distribución y comercialización de los medicamentos que contengan nimesulida, Cuba no otorgó registro sanitario para productos que contengan nimesulida. Por su parte Brasil, México y Colombia, contraindican su uso en menores de 12 años y emitieron recomendaciones para su uso en la población adulta en los años 2005, 2012 y 2013, respectivamente.
- La Red de Centros de Información de Medicamentos de Latinoamérica y el Caribe (Red CIMLAC) con el apoyo de la Red de Farmacovigilancia de las Américas, constituida por los representantes del área de Farmacovigilancia de las Autoridad Reguladoras Nacionales y de la OPS/OMS realizó un informe que presenta la evaluación de los riesgos asociados al uso de nimesulida. Este informe fue preparado por participantes de la Red CIMLAC constituida por los Centros de Información de Medicamentos de: Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, El Salvador, Guatemala, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, Uruguay y Venezuela. En él, se recomienda aplicar las medidas regulatorias que crean oportunas frente a la información referida y consignada en este informe de seguridad.
- Cabe anotar que a nivel regional se han presentado varios casos de hepatotoxicidad asociada al uso de nimesulida, información que se ha obtenido de varias fuentes como revisión de la literatura, Vigibase ® y los centros de farmacovigilancia latinoamericanos (4).
- Si bien no se han reportado en Colombia casos de mortalidad o hepatotoxicidad fulminante, los estudios internacionales revelan un riesgo relativo mayor en su uso comparado con otros AINEs, por tal razón no se considera que el beneficio del consumo de este producto supere el riesgo.
- Se recomienda que posterior al análisis de los datos presentados en este informe se determine la conveniencia de cancelar el registro sanitario de los medicamentos que contengan nimesulida.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora informa que el concepto se encuentra en el numeral 3.3.1 de la presente Acta.

3.3.10. DOLONIME SUSPENSION

Expediente : 51324
Radicado : 20181000188
Fecha : 14/01/2019
Interesado : Laboratorios Chalver De Colombia S.A.

Principio activo: Cada mL contiene 10 mg de Nimesulida

Forma farmacéutica: Suspension oral

Indicaciones
Antiinflamatorio no esteroide.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas al ácido acetil salicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedentes de enfermedad ácido péptica. Disfunción ventricular izquierda, hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva severa y enfermedad coronaria. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass). Enfermedad cerebrovascular. Disfunción hepática severa. En tratamientos prolongados se requiere monitoreo de pruebas hepáticas. Trastornos severos de la coagulación. Contraindicado en menores de 12 años.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, concepto de la información médica científica y los argumentos de la respuesta al llamado a revisión de oficio.

Antecedentes:

Mediante Resolución No. 2018024947 de 14 de Junio de 2018 el INVIMA ORDENA LA REVISIÓN DE OFICIO del producto, según concepto en Acta No. 02 de 2017 segunda parte numeral 3.2.9., que manifiesta:

"CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos con principio activo nimesulida, con el fin de evaluar a la luz de la información científica actual la real utilidad y seguridad de estos productos"

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lo anterior como consecuencia de las recomendaciones presentadas por el Grupo de Farmacovigilancia:

- Existe en el mercado varias alternativas para manejo del dolor y la inflamación del sistema músculo esquelético en el grupo de antiinflamatorios.
- La nimesulida nunca fue aprobada en Estados Unidos de América, Reino Unido, Canadá, Australia y Nueva Zelanda por su perfil de seguridad. Las agencias de España y Francia aprobaron la comercialización de este medicamento en un principio pero luego la suspendieron. En Francia la Revue Prescrire (Publicación especializada en prescripción de medicamento en Francia), publicó una reevaluación del perfil de seguridad de nimesulida con base en los reportes de eventos adversos hepáticos allegados por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), bases de datos europeas de farmacovigilancia y en una exhaustiva revisión de la literatura. Se reportaron en total 574 casos con lesión hepática (colestasis, ictericia, insuficiencia hepática, hepatitis y muerte por falla hepática).
- En cuanto a la información obtenida de las agencias reguladoras de referencia en Latinoamérica entre las que se encuentran Argentina (ANMAT) en 2009 publicó un boletín en el que informa la cancelación de nimesulida, Perú (DIGEMID) en 2009 suspende el registro sanitario de nimesulida debido al riesgo de hepatotoxicidad, Chile (ISP) en 2017 suspendió la distribución y comercialización de los medicamentos que contengan nimesulida, Cuba no otorgó registro sanitario para productos que contengan nimesulida. Por su parte Brasil, México y Colombia, contraindicaron su uso en menores de 12 años y emitieron recomendaciones para su uso en la población adulta en los años 2005, 2012 y 2013, respectivamente.
- La Red de Centros de Información de Medicamentos de Latinoamérica y el Caribe (Red CIMLAC) con el apoyo de la Red de Farmacovigilancia de las Américas, constituida por los representantes del área de Farmacovigilancia de las Autoridad Reguladoras Nacionales y de la OPS/OMS realizó un informe que presenta la evaluación de los riesgos asociados al uso de nimesulida. Este informe fue preparado por participantes de la Red CIMLAC constituida por los Centros de Información de Medicamentos de: Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, El Salvador, Guatemala, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, Uruguay y Venezuela. En él, se recomienda aplicar las medidas regulatorias que crean oportunas frente a la información referida y consignada en este informe de seguridad.
- Cabe anotar que a nivel regional se han presentado varios casos de hepatotoxicidad asociada al uso de nimesulida, información que se ha obtenido de varias fuentes como revisión de la literatura, Vigibase ® y los centros de farmacovigilancia latinoamericanos (4).
- Si bien no se han reportado en Colombia casos de mortalidad o hepatotoxicidad fulminante, los estudios internacionales revelan un riesgo relativo mayor en su uso comparado con otros AINEs, por tal razón no se considera que el beneficio del consumo de este producto supere el riesgo.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

- Se recomienda que posterior al análisis de los datos presentados en este informe se determine la conveniencia de cancelar el registro sanitario de los medicamentos que contengan nimesulida.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora informa que el concepto se encuentra en el numeral 3.3.1 de la presente Acta.

3.3.11. MED´NEX

Expediente : 19965882
Radicado : 20181000197
Fecha : 16/01/2019
Interesado : Med Line Ltda.

Composición: Cada tableta contiene 100 mg de Nimesulida

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones

Antiinflamatorio no esteroide.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al medicamento, al ácido acetyl salicílico o a otros antiinflamatorios no esteroides, pacientes con hemorragia gastrointestinal o úlcera gastroduodenal en fase activa. Adminístrese con precaución a pacientes ancianos especialmente si padecen de constipación intestinal. No usar en niños menores de 12 años y no usar en períodos prolongados en condiciones crónicas ya que aumenta el riesgo de toxicidad hepática.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, concepto de la información médica científica y los argumentos de la respuesta al llamado a revisión de oficio.

Antecedentes:

Mediante Resolución No. 2018024950 de 14 de Junio de 2018 el INVIMA ORDENA LA REVISIÓN DE OFICIO del producto, según concepto en Acta No. 02 de 2017 segunda parte numeral 3.2.9., que manifiesta:

"CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos con principio activo nimesulida, con el fin de evaluar a la luz de la información científica actual la real utilidad y seguridad de estos productos"

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lo anterior como consecuencia de las recomendaciones presentadas por el Grupo de Farmacovigilancia:

- Existe en el mercado varias alternativas para manejo del dolor y la inflamación del sistema músculo esquelético en el grupo de antiinflamatorios.
- La nimesulida nunca fue aprobada en Estados Unidos de América, Reino Unido, Canadá, Australia y Nueva Zelanda por su perfil de seguridad. Las agencias de España y Francia aprobaron la comercialización de este medicamento en un principio pero luego la suspendieron. En Francia la Revue Prescrire (Publicación especializada en prescripción de medicamento en Francia), publicó una reevaluación del perfil de seguridad de nimesulida con base en los reportes de eventos adversos hepáticos allegados por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), bases de datos europeas de farmacovigilancia y en una exhaustiva revisión de la literatura. Se reportaron en total 574 casos con lesión hepática (colestasis, ictericia, insuficiencia hepática, hepatitis y muerte por falla hepática).
- En cuanto a la información obtenida de las agencias reguladoras de referencia en Latinoamérica entre las que se encuentran Argentina (ANMAT) en 2009 publicó un boletín en el que informa la cancelación de nimesulida, Perú (DIGEMID) en 2009 suspende el registro sanitario de nimesulida debido al riesgo de hepatotoxicidad, Chile (ISP) en 2017 suspendió la distribución y comercialización de los medicamentos que contengan nimesulida, Cuba no otorgó registro sanitario para productos que contengan nimesulida. Por su parte Brasil, México y Colombia, contraindicaron su uso en menores de 12 años y emitieron recomendaciones para su uso en la población adulta en los años 2005, 2012 y 2013, respectivamente.
- La Red de Centros de Información de Medicamentos de Latinoamérica y el Caribe (Red CIMLAC) con el apoyo de la Red de Farmacovigilancia de las Américas, constituida por los representantes del área de Farmacovigilancia de las Autoridad Reguladoras Nacionales y de la OPS/OMS realizó un informe que presenta la evaluación de los riesgos asociados al uso de nimesulida. Este informe fue preparado por participantes de la Red CIMLAC constituida por los Centros de Información de Medicamentos de: Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, El Salvador, Guatemala, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, Uruguay y Venezuela. En él, se recomienda aplicar las medidas regulatorias que crean oportunas frente a la información referida y consignada en este informe de seguridad.
- Cabe anotar que a nivel regional se han presentado varios casos de hepatotoxicidad asociada al uso de nimesulida, información que se ha obtenido de varias fuentes como revisión de la literatura, Vigibase ® y los centros de farmacovigilancia latinoamericanos (4).
- Si bien no se han reportado en Colombia casos de mortalidad o hepatotoxicidad fulminante, los estudios internacionales revelan un riesgo relativo mayor en su uso comparado con otros AINEs, por tal razón no se considera que el beneficio del consumo de este producto supere el riesgo.

Acta No. 23 de 2019 SEM

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



La salud
es de todos

Minsalud

Se recomienda que posterior al análisis de los datos presentados en este informe se determine la conveniencia de cancelar el registro sanitario de los medicamentos que contengan nimesulida.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora informa que el concepto se encuentra en el numeral 3.3.1 de la presente Acta.

3.3.12. AINEX® TABLETAS

Expediente : 35240
Radicado : 20191029996 / 20191041675 / 20191108579
Fecha : 08/06/2019
Interesado : Momenta Farmaceutica S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 100 mg de Nimesulida

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones

Antiinflamatorio no esteroide.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes, broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción ventricular izquierda, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva severa y enfermedad coronaria. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass), enfermedad cerebrovascular, disfunción hepática severa.

Advertencias

Tercer trimestre de embarazo y lactancia. Alergia a sulfonamidas y productos relacionados. Insuficiencia renal grave. (Depuración de creatinina <30 ml/min). Insuficiencia hepática moderada. Hiperlipidemia. Diabetes. Fumadores. Enfermedad arterial periférica. Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas. El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. Se recomienda monitoreo de pruebas hepáticas en tratamientos prolongados. Niños menores de 12 años. Adminístrese con precaución a pacientes ancianos especialmente si padecen de constipación intestinal.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, concepto de la información médica científica y los argumentos de la respuesta al llamado a revisión de oficio.

Antecedentes:

Mediante Resolución No. 2018024951 de 14 de Junio de 2018 el INVIMA ORDENA LA REVISIÓN DE OFICIO del producto, según concepto en Acta No. 02 de 2017 segunda parte numeral 3.2.9., que manifiesta:

"CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos con principio activo nimesulida, con el fin de evaluar a la luz de la información científica actual la real utilidad y seguridad de estos productos"

Lo anterior como consecuencia de las recomendaciones presentadas por el Grupo de Farmacovigilancia:

- Existe en el mercado varias alternativas para manejo del dolor y la inflamación del sistema músculo esquelético en el grupo de antiinflamatorios.*
- La nimesulida nunca fue aprobada en Estados Unidos de América, Reino Unido, Canadá, Australia y Nueva Zelanda por su perfil de seguridad. Las agencias de España y Francia aprobaron la comercialización de este medicamento en un principio pero luego la suspendieron. En Francia la Revue Prescrire (Publicación especializada en prescripción de medicamento en Francia), publicó una reevaluación del perfil de seguridad de nimesulida con base en los reportes de eventos adversos hepáticos allegados por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), bases de datos europeas de farmacovigilancia y en una exhaustiva revisión de la literatura. Se reportaron en total 574 casos con lesión hepática (colestasis, ictericia, insuficiencia hepática, hepatitis y muerte por falla hepática).*
- En cuanto a la información obtenida de las agencias reguladoras de referencia en Latinoamérica entre las que se encuentran Argentina (ANMAT) en 2009 publicó un boletín en el que informa la cancelación de nimesulida, Perú (DIGEMID) en 2009 suspende el registro sanitario de nimesulida debido al riesgo de hepatotoxicidad, Chile (ISP) en 2017 suspendió la distribución y comercialización de los medicamentos que contengan nimesulida, Cuba no otorgó registro sanitario para productos que contengan nimesulida. Por su parte Brasil, México y Colombia, contraindican su uso en menores de 12 años y emitieron recomendaciones para su uso en la población adulta en los años 2005, 2012 y 2013, respectivamente.*
- La Red de Centros de Información de Medicamentos de Latinoamérica y el Caribe (Red CIMLAC) con el apoyo de la Red de Farmacovigilancia de las Américas, constituida por los representantes del área de Farmacovigilancia de las Autoridad Reguladoras Nacionales y de la OPS/OMS realizó un informe que presenta la evaluación de los riesgos asociados al uso de nimesulida. Este informe fue preparado por participantes de la Red*

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CIMLAC constituida por los Centros de Información de Medicamentos de: Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, El Salvador, Guatemala, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, Uruguay y Venezuela. En él, se recomienda aplicar las medidas regulatorias que crean oportunas frente a la información referida y consignada en este informe de seguridad.

- *Cabe anotar que a nivel regional se han presentado varios casos de hepatotoxicidad asociada al uso de nimesulida, información que se ha obtenido de varias fuentes como revisión de la literatura, Vigibase ® y los centros de farmacovigilancia latinoamericanos (4).*
- *Si bien no se han reportado en Colombia casos de mortalidad o hepatotoxicidad fulminante, los estudios internacionales revelan un riesgo relativo mayor en su uso comparado con otros AINEs, por tal razón no se considera que el beneficio del consumo de este producto supere el riesgo.*
- *Se recomienda que posterior al análisis de los datos presentados en este informe se determine la conveniencia de cancelar el registro sanitario de los medicamentos que contengan nimesulida.*

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora informa que el concepto se encuentra en el numeral 3.3.1 de la presente Acta.

3.3.13. NIMESULIDA 100 MG CAPSULAS

Expediente : 19959524
Radicado : 20181000205
Fecha : 21/01/2019
Interesado : Impozol S.A.S.

Composición: Cada cápsula contiene 100 mg de Nimesulida

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones

Antiinflamatorio no esteroide.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes, broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción ventricular izquierda, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva severa y enfermedad coronaria. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass), enfermedad cerebrovascular, disfunción hepática severa.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Advertencias

Tercer trimestre de embarazo y lactancia. Alergia a sulfonamidas y productos relacionados. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min). Insuficiencia hepática moderada. Hiperlipidemia. Diabetes. Fumadores. Enfermedad arterial periférica. Se recomienda que deba iniciar tratamiento con las dosis más bajas. El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. Se recomienda monitoreo de pruebas hepáticas en tratamientos prolongados. Niños menores de 12 años.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, concepto de la información médica científica y los argumentos de la respuesta al llamado a revisión de oficio.

Antecedentes:

Mediante Resolución No. 2018024954 de 14 de Junio de 2018 el INVIMA ORDENA LA REVISIÓN DE OFICIO del producto, según concepto en Acta No. 02 de 2017 segunda parte numeral 3.2.9., que manifiesta:

"CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos con principio activo nimesulida, con el fin de evaluar a la luz de la información científica actual la real utilidad y seguridad de estos productos"

Lo anterior como consecuencia de las recomendaciones presentadas por el Grupo de Farmacovigilancia:

- *Existe en el mercado varias alternativas para manejo del dolor y la inflamación del sistema músculo esquelético en el grupo de antiinflamatorios.*
- *La nimesulida nunca fue aprobada en Estados Unidos de América, Reino Unido, Canadá, Australia y Nueva Zelanda por su perfil de seguridad. Las agencias de España y Francia aprobaron la comercialización de este medicamento en un principio pero luego la suspendieron. En Francia la Revue Prescrire (Publicación especializada en prescripción de medicamento en Francia), publicó una reevaluación del perfil de seguridad de nimesulida con base en los reportes de eventos adversos hepáticos allegados por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), bases de datos europeas de farmacovigilancia y en una exhaustiva revisión de la literatura. Se reportaron en total 574 casos con lesión hepática (colestasis, ictericia, insuficiencia hepática, hepatitis y muerte por falla hepática).*
- *En cuanto a la información obtenida de las agencias reguladoras de referencia en Latinoamérica entre las que se encuentran Argentina (ANMAT) en 2009 publicó un boletín en el que informa la cancelación de nimesulida, Perú (DIGEMID) en 2009 suspende el registro sanitario de nimesulida debido al riesgo de hepatotoxicidad, Chile (ISP) en 2017*

Acta No. 23 de 2019 SEM

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



suspendió la distribución y comercialización de los medicamentos que contengan nimesulida, Cuba no otorgó registro sanitario para productos que contengan nimesulida. Por su parte Brasil, México y Colombia, contraindican su uso en menores de 12 años y emitieron recomendaciones para su uso en la población adulta en los años 2005, 2012 y 2013, respectivamente.

- La Red de Centros de Información de Medicamentos de Latinoamérica y el Caribe (Red CIMLAC) con el apoyo de la Red de Farmacovigilancia de las Américas, constituida por los representantes del área de Farmacovigilancia de las Autoridad Reguladoras Nacionales y de la OPS/OMS realizó un informe que presenta la evaluación de los riesgos asociados al uso de nimesulida. Este informe fue preparado por participantes de la Red CIMLAC constituida por los Centros de Información de Medicamentos de: Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, El Salvador, Guatemala, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, Uruguay y Venezuela. En él, se recomienda aplicar las medidas regulatorias que crean oportunas frente a la información referida y consignada en este informe de seguridad.*
- Cabe anotar que a nivel regional se han presentado varios casos de hepatotoxicidad asociada al uso de nimesulida, información que se ha obtenido de varias fuentes como revisión de la literatura, Vigibase ® y los centros de farmacovigilancia latinoamericanos (4).*
- Si bien no se han reportado en Colombia casos de mortalidad o hepatotoxicidad fulminante, los estudios internacionales revelan un riesgo relativo mayor en su uso comparado con otros AINEs, por tal razón no se considera que el beneficio del consumo de este producto supere el riesgo.*
- Se recomienda que posterior al análisis de los datos presentados en este informe se determine la conveniencia de cancelar el registro sanitario de los medicamentos que contengan nimesulida.*

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora informa que el concepto se encuentra en el numeral 3.3.1 de la presente Acta.

3.3.14. NIMESULIDA 100 MG TABLETAS

Expediente : 21419
Radicado : 20191029989
Fecha : 20/02/2019
Interesado : Tecnoquimicas S.A.

Composición: Cada tableta contiene 100 mg de Nimesulida

Forma farmacéutica: Tableta

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Indicaciones

Antiinflamatorio no esteroide.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurotico. Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción ventricular izquierda, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva severa y enfermedad coronaria. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass). Enfermedad cerebrovascular. Disfunción hepática severa. Niños menores de 12 años.

Advertencias

Tercer trimestre de embarazo y lactancia. Alergia a sulfonamidas y productos relacionados. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min). Insuficiencia hepática moderada. Hiperlipidemia. Diabetes. Fumadores. Enfermedad arterial periférica. Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas. El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. Se recomienda monitoreo de pruebas hepáticas en tratamientos prolongados. Adminístrese con precaución a pacientes ancianos especialmente si padecen de constipación intestinal.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, concepto de la información médica científica y los argumentos de la respuesta al llamado a revisión de oficio.

Antecedentes:

Mediante Resolución No. 2018024955 de 14 de Junio de 2018 el INVIMA ORDENA LA REVISIÓN DE OFICIO del producto, según concepto en Acta No. 02 de 2017 segunda parte numeral 3.2.9., que manifiesta:

"CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos con principio activo nimesulida, con el fin de evaluar a la luz de la información científica actual la real utilidad y seguridad de estos productos"

Lo anterior como consecuencia de las recomendaciones presentadas por el Grupo de Farmacovigilancia:

- *Existe en el mercado varias alternativas para manejo del dolor y la inflamación del sistema músculo esquelético en el grupo de antiinflamatorios.*
- *La nimesulida nunca fue aprobada en Estados Unidos de América, Reino Unido, Canadá, Australia y Nueva Zelanda por su perfil de seguridad. Las agencias de España y Francia*

Acta No. 23 de 2019 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(t) 2948700

www.invima.gov.co





aprobaron la comercialización de este medicamento en un principio pero luego la suspendieron. En Francia la Revue Prescrire (Publicación especializada en prescripción de medicamento en Francia), publicó una reevaluación del perfil de seguridad de nimesulida con base en los reportes de eventos adversos hepáticos allegados por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), bases de datos europeas de farmacovigilancia y en una exhaustiva revisión de la literatura. Se reportaron en total 574 casos con lesión hepática (colestasis, ictericia, insuficiencia hepática, hepatitis y muerte por falla hepática).

- En cuanto a la información obtenida de las agencias reguladoras de referencia en Latinoamérica entre las que se encuentran Argentina (ANMAT) en 2009 publicó un boletín en el que informa la cancelación de nimesulida, Perú (DIGEMID) en 2009 suspende el registro sanitario de nimesulida debido al riesgo de hepatotoxicidad, Chile (ISP) en 2017 suspendió la distribución y comercialización de los medicamentos que contengan nimesulida, Cuba no otorgó registro sanitario para productos que contengan nimesulida. Por su parte Brasil, México y Colombia, contraindicaron su uso en menores de 12 años y emitieron recomendaciones para su uso en la población adulta en los años 2005, 2012 y 2013, respectivamente.
- La Red de Centros de Información de Medicamentos de Latinoamérica y el Caribe (Red CIMLAC) con el apoyo de la Red de Farmacovigilancia de las Américas, constituida por los representantes del área de Farmacovigilancia de las Autoridad Reguladoras Nacionales y de la OPS/OMS realizó un informe que presenta la evaluación de los riesgos asociados al uso de nimesulida. Este informe fue preparado por participantes de la Red CIMLAC constituida por los Centros de Información de Medicamentos de: Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, El Salvador, Guatemala, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, Uruguay y Venezuela. En él, se recomienda aplicar las medidas regulatorias que crean oportunas frente a la información referida y consignada en este informe de seguridad.
- Cabe anotar que a nivel regional se han presentado varios casos de hepatotoxicidad asociada al uso de nimesulida, información que se ha obtenido de varias fuentes como revisión de la literatura, Vigibase ® y los centros de farmacovigilancia latinoamericanos (4).
- Si bien no se han reportado en Colombia casos de mortalidad o hepatotoxicidad fulminante, los estudios internacionales revelan un riesgo relativo mayor en su uso comparado con otros AINEs, por tal razón no se considera que el beneficio del consumo de este producto supere el riesgo.
- Se recomienda que posterior al análisis de los datos presentados en este informe se determine la conveniencia de cancelar el registro sanitario de los medicamentos que contengan nimesulida.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora informa que el concepto se encuentra en el numeral 3.3.1 de la presente Acta.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.3.15. NIDOLON® COOL GEL

Expediente : 20031936
Radicado : 20181000162 / 20191045649
Fecha : 13/03/2019
Interesado : Exeltis S.A.

Composición: Cada 100 g de gel contiene 3 g de Nimesulide Micronizado

Forma farmacéutica: Gel tópico

Indicaciones: tratamiento de inflamaciones de origen traumático, formas localizadas de traumatismo extra articular, afecciones de origen reumático y otras condiciones dolorosas del sistema músculo-esquelético.

Contraindicaciones y advertencias: hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Bronco espasmos, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas al ácido acetil salicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedentes de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. Niños menores de 12 años. No debe aplicarse sobre la piel escoriada o eczematosa. Embarazo y lactancia. Se recomienda el monitoreo de pruebas hepáticas en tratamientos prolongados.

Solicitud: El intereado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la evaluación y concepto sobre la información presentada como respuesta al llamado a revisión de oficio, allegada mediante anexo al expediente con radicado 20191045649 del 13 de Marzo de 2019.

Antecedentes: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, en Acta 2 de 2017, segunda parte, numeral 3.2.9:

Concepto: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos con principio activo Nimesulida, con el fin de evaluar a la luz de la información científica actual la real utilidad y seguridad de estos productos.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora informa que el concepto se encuentra en el numeral 3.3.1 de la presente Acta.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

3.3.16. NIMESULIDA 100 MG TABLETAS

Expediente : 19999437
Radicado : 20181000177 / 20191009948
Fecha : 22/01/2019
Interesado : Impofar Ltda.

Composición: Cada tableta contiene 100 mg de Nimesulida

Forma Farmacéutica: Tableta

Indicaciones

Antiinflamatorio no esteroide.

Contraindicaciones y Advertencias

Verificar: 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 ventricular izquierda, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva severa y enfermedad coronaria. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass). Enfermedad cerebrovascular, disfunción hepática severa.

Advertencias

Tercer trimestre de embarazo y lactancia, alergia a sulfonamidas y productos relacionados. Insuficiencia renal grave. (Depuración de creatinina <30ml/min) insuficiencia hepática moderada. Hiperlipidemia, diabetes, fumadores., enfermedad arterial periférica. Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas. El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. Se recomienda monitoreo de pruebas hepáticas en tratamientos prolongados.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la evaluación y concepto sobre la información presentada como respuesta al llamado a revisión de oficio, allegada bajo el radicado 20191009948 del 22 de Enero de 2019.

Antecedentes:

La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, en Acta 2 de 2017, segunda parte, numeral 3.2.9:

Concepto: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos con

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

principio activo Nimesulida, con el fin de evaluar a la luz de la información científica actual la real utilidad y seguridad de estos productos.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora informa que el concepto se encuentra en el numeral 3.3.1 de la presente Acta.

3.3.17. SUPREIN® TABLETAS

Expediente : 19962839
Radicado : 20181000180 / 20191015473
Fecha : 30/01/2019
Interesado : Idefar

Composición: Cada tableta contiene 100 mg de Nimesulida

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones
Antiinflamatorio no esteroide.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al medicamento, al ácido acetil salicílico o a otros antiinflamatorios no esteroides, pacientes con hemorragia gastrointestinal o úlcera gastroduodenal en fase activa. Asma o síndrome de hiperactividad bronquial en fase activa, niños menores de doce (12) años. Adminístrese con precaución a pacientes ancianos especialmente si padecen de constipación intestinal, trastornos severos de coagulación, insuficiencia renal severa e insuficiencia hepática.

Advertencias

No administrar en menores de 12 años. En tratamiento prolongado se deben monitorear las pruebas hepáticas. Se recomienda un programa de farmacovigilancia estricto.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la evaluación y concepto sobre la información presentada como respuesta al llamado a revisión de oficio, allegada mediante Anexo al Expediente con radicado 20191015473 del 30 de Enero de 2019.

Antecedentes:

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, en Acta 2 de 2017, segunda parte, numeral 3.2.9:

Concepto: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos con principio activo Nimesulida, con el fin de evaluar a la luz de la información científica actual la real utilidad y seguridad de estos productos.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora informa que el concepto se encuentra en el numeral 3.3.1 de la presente Acta.

3.3.18. EPSONYL SUSPENSION

Expediente : 20021294
Radicado : 20181000182 / 20191013860
Fecha : 28/01/2019
Interesado : L.G. Pharma Cia Ltda.

Composición: Cada mL contiene 10 mg de Nimesulida

Forma farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones

Indicado en el tratamiento de los síntomas inflamatorios en pacientes con osteoartritis y enfermedades reumáticas y para el alivio del dolor y las molestias asociadas a trauma, odontalgias, intervenciones quirúrgicas y dismenorrea. Solamente puede ser usado en adultos para reducir la fiebre.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Enfermedad intestinal inflamatoria, trastornos severos de coagulación. Disfunción ventricular izquierda, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva severa y enfermedad coronaria. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass). Enfermedad cerebrovascular. Disfunción hepática severa.

Advertencias

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tercer trimestre de embarazo y lactancia. Alergia a sulfonamidas y productos relacionados. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min). Insuficiencia hepática moderada. Hiperlipidemia. Diabetes. Fumadores. Enfermedad arterial periférica. Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas. El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (asa) incrementa el riesgo de ulcera gastrointestinal y sus complicaciones. Se recomienda la realización de monitoreo de pruebas hepáticas en tratamientos prolongados. Para uso en mayores de 12 años.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la evaluación y concepto sobre la información presentada como respuesta al llamado a revisión de oficio, allegada bajo el radicado 20191013860 del 28 de Enero de 2019.

Antecedentes:

La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, en Acta 2 de 2017, segunda parte, numeral 3.2.9:

Concepto: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos con principio activo Nimesulida, con el fin de evaluar a la luz de la información científica actual la real utilidad y seguridad de estos productos.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora informa que el concepto se encuentra en el numeral 3.3.1 de la presente Acta.

3.3.19. ACAMOL® 100 MG TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 20096389
Radicado : 20181000196 / 20191006743
Fecha : 16/01/2019
Interesado : Mackey Pharma S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 100 mg de Nimesulida

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones

Antiinflamatorio no esteroide.

Contraindicaciones

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurotico, reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción ventricular izquierda, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva severa y enfermedad coronaria. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass). Enfermedad cerebrovascular, disfunción hepática severa. Niños menores de 12 años.

Advertencias

Tercer trimestre de embarazo y lactancia, alergia a sulfonamidas y productos relacionados. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30ml/min). Insuficiencia hepática moderada. Hiperlipidemia. Diabetes. Fumadores.

Enfermedad arterial periférica se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas. El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. Se recomienda monitoreo de pruebas hepáticas en tratamientos prolongados. Adminístrese con precaución a pacientes ancianos especialmente si padecen de constipación intestinal.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la evaluación y concepto sobre la información presentada como respuesta al llamado a revisión de oficio, allegada bajo el radicado 20191006743 del 16 de Enero de 2019

Antecedentes:

La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, en Acta 2 de 2017, segunda parte, numeral 3.2.9:

Concepto: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos con principio activo Nimesulida, con el fin de evaluar a la luz de la información científica actual la real utilidad y seguridad de estos productos.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora informa que el concepto se encuentra en el numeral 3.3.1 de la presente Acta.

3.3.20. NIMESULIDE 50 MG/ML

Expediente : 20087192
Radicado : 20181000199 / 20191058025
Fecha : 29/03/2019
Interesado : Momenta Farmacéutica S.A.S.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Composición: Cada mL contiene 50 mg de Nimesulida Micronizado

Forma farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones

Antiinflamatorio no esteroide

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes, broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.

Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción ventricular izquierda, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva severa y enfermedad coronaria. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass), enfermedad cerebrovascular, disfunción hepática severa.

Advertencias

Tercer trimestre de embarazo y lactancia. Alergia a sulfonamidas y productos relacionados. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min).

Insuficiencia hepática moderada. Hiperlipidemia. Diabetes. Fumadores. Enfermedad arterial periférica. Se recomienda que deba iniciar tratamiento con las dosis más bajas. El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. Se recomienda monitoreo de pruebas hepáticas en tratamientos prolongados. Niños menores de 12 años.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la evaluación y concepto sobre la información presentada como respuesta al llamado a revisión de oficio, allegada mediante Anexo al Expediente con radicado 20191058025 del 29 de Marzo de 2019.

Antecedentes:

La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, en Acta 2 de 2017, segunda parte, numeral 3.2.9:

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos con principio activo Nimesulida, con el fin de evaluar a la luz de la información científica actual la real utilidad y seguridad de estos productos.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora informa que el concepto se encuentra en el numeral 3.3.1 de la presente Acta.

3.3.21. MESULID 100 MG TABLETAS

Expediente : 20010357
Radicado : 20181000200 / 20191045653 / 20191091463
Fecha : 15/05/2019
Interesado : Novamed S.A.

Composición: Cada tableta contiene 100 mg de Nimesulida

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones
Antiinflamatorio no esteroide.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurotico. Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción ventricular izquierda, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva severa y enfermedad coronaria. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass). Enfermedad cerebrovascular. Disfunción hepática severa.

Advertencias

Tercer trimestre de embarazo y lactancia. Alergia a sulfonamidas y productos relacionados. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min). Insuficiencia hepática moderada. Hiperlipidemia. Diabetes. Fumadores. Enfermedad arterial periférica. Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas. El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la evaluación y concepto sobre la información presentada como respuesta al llamado a revisión de oficio, allegada mediante Anexo al Expediente con radicado 20191045653 del 13 de Marzo de 2019 y radicado 20191091463 del 15 de Mayo de 2019.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Antecedentes:

La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, en Acta 2 de 2017, segunda parte, numeral 3.2.9:

Concepto: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos con principio activo Nimesulida, con el fin de evaluar a la luz de la información científica actual la real utilidad y seguridad de estos productos.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora informa que el concepto se encuentra en el numeral 3.3.1 de la presente Acta.

3.3.22. TERMINDOL®

Expediente : 19982054
Radicado : 20181000204 / 20181263753
Fecha : 20/12/2018
Interesado : Rociphar S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 100 mg de Nimesulide

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones

Antiinflamatorio no esteroide

Contraindicaciones y Advertencias

El medicamento debe continuar en un programa de farmacovigilancia estricto. Por lo tanto, estas recomendaciones deben figurar en las advertencias del producto, y recomendar monitoreo de pruebas hepáticas en tratamientos prolongados.

Sala recomienda que todos los registros sanitarios deben ajustar el grupo etario para uso en mayores de 12 años.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la evaluación y concepto sobre la información presentada como respuesta al llamado a revisión de oficio, allegada bajo el radicado 20181263753 del 20 de Diciembre de 2018.

Antecedentes: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, en Acta 2 de 2017, segunda parte, numeral 3.2.9:

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Concepto: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos con principio activo Nimesulida, con el fin de evaluar a la luz de la información científica actual la real utilidad y seguridad de estos productos.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora informa que el concepto se encuentra en el numeral 3.3.1 de la presente Acta.

3.3.23. NIMESULIDA 1% SUSPENSIÓN

Expediente : 21420
Radicado : 20181000207 / 20191058022
Fecha : 29/03/2019
Interesado : Tecnoquimicas S.A.

Composición: Cada mL contiene 10 mg de Nimesulida

Forma farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones
Antiinflamatorio no esteroide.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, urticaria, pólipos nasales y edema angioneurotico. -reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines. Úlcera péptica, historia de úlceras recurrentes, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica, trastornos severos de coagulación, insuficiencia renal severa. Disfunción ventricular izquierda, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva severa y enfermedad coronaria. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass). Enfermedad cerebrovascular.

Disfunción hepática severa. Niños menores de 12 años.

Advertencias

Tercer trimestre de embarazo y lactancia. Alergia a sulfonamidas y productos relacionados. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min). Insuficiencia hepática moderada. Hiperlipidemia. Diabetes. Fumadores. Enfermedad arterial periférica. Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas. El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. Se recomienda monitoreo de pruebas hepáticas en tratamientos prolongados.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la evaluación y concepto sobre la información presentada como respuesta al llamado a revisión de oficio, allegada mediante Anexo al Expediente con radicado 20191058022 del 29 de Marzo de 2019.

Antecedentes:

La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, en Acta 2 de 2017, segunda parte, numeral 3.2.9:

Concepto: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos con principio activo Nimesulida, con el fin de evaluar a la luz de la información científica actual la real utilidad y seguridad de estos productos.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora informa que el concepto se encuentra en el numeral 3.3.1 de la presente Acta.

3.3.24. MESULEX®

Expediente : 20104274
Radicado : 20181000155 / 20191091229
Fecha : 16/05/2019
Interesado : Bioquímico Pharma S.A.

Composición: Cada tableta contiene 100 mg de Nimesulida

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones

Antiinflamatorio no esteroide.

Contraindicaciones

- hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes.
- broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurotico.
- reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines.
- úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica.
- disfunción hepática severa.
- cirugía de derivación arterial coronaria (bypass).

Advertencias

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tercer trimestre de embarazo y lactancia, alergia a sulfonamidas y productos relacionados. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30ml/min). Insuficiencia hepática moderada. Hiperlipidemia. Diabetes. Fumadores. Enfermedad arterial periférica. Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas. El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (asa) incrementa el riesgo de ulcera gastrointestinal y sus complicaciones. Se recomienda monitoreo de pruebas hepáticas en tratamientos prolongados. Adminístrese con precaución a pacientes ancianos especialmente si padecen de constipación intestinal.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la evaluación y concepto sobre la información presentada como respuesta al llamado a revisión de oficio, allegada mediante Anexo al Expediente con radicado 20191091229 del 16 de Mayo de 2019.

Antecedentes:

La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, en Acta 2 de 2017, segunda parte, numeral 3.2.9:

Concepto: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos con principio activo Nimesulida, con el fin de evaluar a la luz de la información científica actual la real utilidad y seguridad de estos productos. Revisión de oficio RESOLUCION No. 2018027888 del 5 de Julio de 2018.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora informa que el concepto se encuentra en el numeral 3.3.1 de la presente Acta.

3.3.25. MESULID GEL 3%

Expediente : 20103118
Radicado : 20181000203 / 20191091220 / 20191091461
Fecha : 16/05/2019
Interesado : Novamed S.A.

Composición: Cada 100 g de gel contiene 3 g de Nimesulida

Forma farmacéutica: Gel tópico

Indicaciones

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento de inflamaciones de origen traumático, formas localizadas de traumatismo extra articular, afecciones de origen reumático y otras condiciones dolorosas del sistema músculo-esquelético.

Contraindicaciones y advertencias

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas al ácido acetil salicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedentes de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. Niños menores de 12 años. No debe aplicarse sobre la piel escoriada o eczematosa. Embarazo y lactancia.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la evaluación y concepto sobre la información presentada como respuesta al llamado a revisión de oficio, allegada mediante los Anexos al Expediente con radicado 20191091220 del 16 de Mayo de 2019 y radicado 20191091461 del 16 de Mayo de 2019.

Antecedentes: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, en Acta 2 de 2017, segunda parte, numeral 3.2.9:

Concepto: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos con principio activo Nimesulida, con el fin de evaluar a la luz de la información científica actual la real utilidad y seguridad de estos productos.

Revisión de oficio RESOLUCION No. 2018028184 DE 6 de Julio de 2018.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora informa que el concepto se encuentra en el numeral 3.3.1 de la presente Acta.

3.3.26. NIMESULIDA 100 MG TABLETAS

Expediente : 19989812
Radicado : 20181260258
Fecha : 18/12/2018
Interesado : American Generics S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 100 mg de Nimesulida

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Antiinflamatorio no esteroide.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones

Nimesulida tabletas por 100mg no se debe usar en las siguientes condiciones: niños menores de 12 años; embarazo y lactancia. Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas conocidas o sospechadas a ácido acetil-salicílico o anti-inflamatorios no esteroideos. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido-peptica. Disfunción ventricular izquierda, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva severa y enfermedad coronaria. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass). enfermedad cerebro-vascular. Disfunción hepática severa. Hipertensión arterial no controlada; disfunción renal; trastornos de la coagulación sanguínea.

Advertencias

Tercer trimestre del embarazo y lactancia. Alergia a sulfonamidas y productos relacionados. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min) insuficiencia hepática moderada, hiperlipidemia, diabetes, fumadores, enfermedad arterial periférica. Se recomienda que se debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas, el uso concomitante con el ácido acetil-salicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. Teniendo en cuenta que no ha podido clarificarse adecuadamente la prevalencia de su toxicidad hepática, el medicamento debe continuar en un programa de farmacovigilancia estricto. En tratamientos prolongados monitorear pruebas hepáticas.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, concepto de la información médica científica y los argumentos de la respuesta al llamado a revisión de oficio.

Antecedentes:

Mediante Resolución No. 2018024905 de 14 de Junio de 2018 el INVIMA Ordena La Revisión De Oficio del producto, según concepto en Acta No. 02 de 2017 segunda parte numeral 3.2.9., que manifiesta:

"Concepto: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos con principio activo nimesulida, con el fin de evaluar a la luz de la información científica actual la real utilidad y seguridad de estos productos"

Lo anterior como consecuencia de las recomendaciones presentadas por el Grupo de Farmacovigilancia:

- *Existe en el mercado varias alternativas para manejo del dolor y la inflamación del sistema músculo esquelético en el grupo de antiinflamatorios.*

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- *La nimesulida nunca fue aprobada en Estados Unidos de América, Reino Unido, Canadá, Australia y Nueva Zelanda por su perfil de seguridad. Las agencias de España y Francia aprobaron la comercialización de este medicamento en un principio pero luego la suspendieron. En Francia la Revue Prescrire (Publicación especializada en prescripción de medicamento en Francia), publicó una reevaluación del perfil de seguridad de nimesulida con base en los reportes de eventos adversos hepáticos allegados por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), bases de datos europeas de farmacovigilancia y en una exhaustiva revisión de la literatura. Se reportaron en total 574 casos con lesión hepática (colestasis, ictericia, insuficiencia hepática, hepatitis y muerte por falla hepática).*
- *En cuanto a la información obtenida de las agencias reguladoras de referencia en Latinoamérica entre las que se encuentran Argentina (ANMAT) en 2009 publicó un boletín en el que informa la cancelación de nimesulida, Perú (DIGEMID) en 2009 suspende el registro sanitario de nimesulida debido al riesgo de hepatotoxicidad, Chile (ISP) en 2017 suspendió la distribución y comercialización de los medicamentos que contengan nimesulida, Cuba no otorgó registro sanitario para productos que contengan nimesulida. Por su parte Brasil, México y Colombia, contraindican su uso en menores de 12 años y emitieron recomendaciones para su uso en la población adulta en los años 2005, 2012 y 2013, respectivamente.*
- *La Red de Centros de Información de Medicamentos de Latinoamérica y el Caribe (Red CIMLAC) con el apoyo de la Red de Farmacovigilancia de las Américas, constituida por los representantes del área de Farmacovigilancia de las Autoridad Reguladoras Nacionales y de la OPS/OMS realizó un informe que presenta la evaluación de los riesgos asociados al uso de nimesulida. Este informe fue preparado por participantes de la Red CIMLAC constituida por los Centros de Información de Medicamentos de: Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, El Salvador, Guatemala, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, Uruguay y Venezuela. En él, se recomienda aplicar las medidas regulatorias que crean oportunas frente a la información referida y consignada en este informe de seguridad.*
- *Cabe anotar que a nivel regional se han presentado varios casos de hepatotoxicidad asociada al uso de nimesulida, información que se ha obtenido de varias fuentes como revisión de la literatura, Vigibase ® y los centros de farmacovigilancia latinoamericanos (4).*
- *Si bien no se han reportado en Colombia casos de mortalidad o hepatotoxicidad fulminante, los estudios internacionales revelan un riesgo relativo mayor en su uso comparado con otros AINEs, por tal razón no se considera que el beneficio del consumo de este producto supere el riesgo.*

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

- Se recomienda que posterior al análisis de los datos presentados en este informe se determine la conveniencia de cancelar el registro sanitario de los medicamentos que contengan nimesulida.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora informa que el concepto se encuentra en el numeral 3.3.1 de la presente Acta.

3.3.27. NIMESULIDA 1% SUSPENSION

Expediente : 19989962
Radicado : 20181263085
Fecha : 20/12/2018
Interesado : American Generics S.A.S.

Composición: Cada mL contiene 10 mg de Nimesulida

Forma farmacéutica: Suspensión

Indicaciones

Antiinflamatorio no esteroide.

Contraindicaciones

Contraindicaciones: Nimesulida suspensión al 1% no se debe usar en las siguientes condiciones: niños menores de 12 años; embarazo y lactancia. Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas conocidas o sospechadas a ácido acetil-salicílico o anti-inflamatorios no esteroideos. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido-peptica. disfunción ventricular izquierda, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva severa y enfermedad coronaria. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass). enfermedad cerebro-vascular. Disfunción hepática severa. Hipertensión arterial no controlada; disfunción renal; trastornos de la coagulación sanguínea.

Advertencias

Tercer trimestre del embarazo y lactancia. Alergia a sulfonamidas y productos relacionados. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min) insuficiencia hepática moderada, hiperlipidemia, diabetes, fumadores, enfermedad arterial periférica. Se recomienda que se debe iniciar tratamiento con las dosis mas bajas. el uso concomitante con el ácido

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



acetil-salicílico (asa) incrementa el riesgo de ulcera gastrointestinal y sus complicaciones. Teniendo en cuenta que no ha podido clarificarse adecuadamente la prevalencia de su toxicidad hepática, el medicamento debe continuar en un programa de farmacovigilancia estricto. En tratamientos prolongados monitorear pruebas hepáticas

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, concepto de la información médica científica y los argumentos de la respuesta al llamado a revisión de oficio.

Antecedentes:

Mediante Resolución No. 2018024906 de 14 de Junio de 2018 el INVIMA ORDENA LA REVISIÓN DE OFICIO del producto, según concepto en Acta No. 02 de 2017 segunda parte numeral 3.2.9., que manifiesta:

"CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos con principio activo nimesulida, con el fin de evaluar a la luz de la información científica actual la real utilidad y seguridad de estos productos"

Lo anterior como consecuencia de las recomendaciones presentadas por el Grupo de Farmacovigilancia:

- *Existe en el mercado varias alternativas para manejo del dolor y la inflamación del sistema músculo esquelético en el grupo de antiinflamatorios.*
- *La nimesulida nunca fue aprobada en Estados Unidos de América, Reino Unido, Canadá, Australia y Nueva Zelanda por su perfil de seguridad. Las agencias de España y Francia aprobaron la comercialización de este medicamento en un principio pero luego la suspendieron. En Francia la Revue Prescrire (Publicación especializada en prescripción de medicamento en Francia), publicó una reevaluación del perfil de seguridad de nimesulida con base en los reportes de eventos adversos hepáticos allegados por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), bases de datos europeas de farmacovigilancia y en una exhaustiva revisión de la literatura. Se reportaron en total 574 casos con lesión hepática (colestasis, ictericia, insuficiencia hepática, hepatitis y muerte por falla hepática).*
- *En cuanto a la información obtenida de las agencias reguladoras de referencia en Latinoamérica entre las que se encuentran Argentina (ANMAT) en 2009 publicó un boletín en el que informa la cancelación de nimesulida, Perú (DIGEMID) en 2009 suspende el registro sanitario de nimesulida debido al riesgo de hepatotoxicidad, Chile (ISP) en 2017 suspendió la distribución y comercialización de los medicamentos que contengan nimesulida, Cuba no otorgó registro sanitario para productos que contengan nimesulida. Por su parte Brasil, México y Colombia, contraindicaron su uso en menores de 12 años y*

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



emitieron recomendaciones para su uso en la población adulta en los años 2005, 2012 y 2013, respectivamente.

- La Red de Centros de Información de Medicamentos de Latinoamérica y el Caribe (Red CIMLAC) con el apoyo de la Red de Farmacovigilancia de las Américas, constituida por los representantes del área de Farmacovigilancia de las Autoridad Reguladoras Nacionales y de la OPS/OMS realizó un informe que presenta la evaluación de los riesgos asociados al uso de nimesulida. Este informe fue preparado por participantes de la Red CIMLAC constituida por los Centros de Información de Medicamentos de: Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, El Salvador, Guatemala, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, Uruguay y Venezuela. En él, se recomienda aplicar las medidas regulatorias que crean oportunas frente a la información referida y consignada en este informe de seguridad.
- Cabe anotar que a nivel regional se han presentado varios casos de hepatotoxicidad asociada al uso de nimesulida, información que se ha obtenido de varias fuentes como revisión de la literatura, Vigibase ® y los centros de farmacovigilancia latinoamericanos (4).
- Si bien no se han reportado en Colombia casos de mortalidad o hepatotoxicidad fulminante, los estudios internacionales revelan un riesgo relativo mayor en su uso comparado con otros AINEs, por tal razón no se considera que el beneficio del consumo de este producto supere el riesgo.
- Se recomienda que posterior al análisis de los datos presentados en este informe se determine la conveniencia de cancelar el registro sanitario de los medicamentos que contengan nimesulida.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora informa que el concepto se encuentra en el numeral 3.3.1 de la presente Acta.

3.3.28 TERMINDOL SUSPENSIÓN 1%

Expediente : 20139014

Radicado : 2017189827 / 20181255608

Fecha : 12/12/2018

Composición: Nimesulida 1,00000 g

El Grupo de Registros de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, evaluar la información de seguridad allegada en folios 10 al 34 del radicado de la respuesta al Auto No. 20181255608 del 12/12/2018, con ocasión a la alerta de farmacovigilancia generada para la Nimesulida, y que se emita concepto final que permita conceder o no el registro sanitario nuevo solicitado.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora informa que el concepto se encuentra en el numeral 3.3.1 de la presente Acta.

3.3.29 MESULID® SUSPENSION

Expediente : 20010608
Radicado : 20181000201 / 20191036973
Fecha : 01/03/2019

Composición:
Cada 100 mL de suspensión contiene 1000 mg de Nimesulida

Forma farmacéutica: Suspensión Oral

Solicitud: El Grupo de Registros de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, concepto de la información médica científica y los argumentos de la respuesta al llamado a revisión de oficio.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora informa que el concepto se encuentra en el numeral 3.3.1 de la presente Acta.

3.3.30 MESULID 100 MG GRANULADO

Expediente : 20031561
Radicado : 20181000202 / 20191036971
Fecha : 01/03/2019

Composición:
Cada sobre por 2g contiene 100mg de Nimesulida

Forma farmacéutica: Granulos

El Grupo de Registros de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, concepto de la información médica científica y los argumentos de la respuesta al llamado a revisión de oficio.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora informa que el concepto se encuentra en el numeral 3.3.1 de la presente Acta.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.3.31. ALCOHOL ETILICO + ALCOHOL ISOPROPILICO

Radicación : 20191095702

Fecha : 22 /05 2019

Solicitud: El Grupo de Apoyo de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora establecer si es pertinente aclarar la composición del producto de la referencia, dado que presenta confusión para la interpretación de los usuarios y no se encontró el Acta bajo la cual se le asignó Norma Farmacológica.

El usuario en la correspondencia menciona: “no es claro si los 100 mL son únicamente de la mezcla de 63g de Alcohol Etílico + XX mL de Alcohol Isopropílico para completar 100 mL de mezcla, o si son aceptados excipientes en la mezcla en Gel para poder completar “C.S.P 100mL”. Actualmente la Norma Farmacológica para este producto está así:

13.1.6. Antisépticos y desinfectantes

13.1.6.0.N10 Se aceptan:

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
D08AX08	ALCOHOL ETILICO + ALCOHOL ISOPROPILICO	GEL	63 g + C.S.P 100 mL

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

3.3.32. UREA

Radicación : 20191099248

Fecha : 27/05/2019

Solicitud: El Grupo de Apoyo de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora establecer si para el producto de la referencia es pertinente aclarar las concentraciones permitidas, dado que presenta confusión para la interpretación de los usuarios, ya que el área de cosméticos aprueba concentraciones con concentraciones mayores al 10%.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El usuario en la correspondencia solicita que se le confirme el concepto emitido en el Acta No. 09 de 1997, numeral 2.4.1.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta No. 09 de 1997 SEMPB, numeral 2.4.1: *La Comisión Revisora considera que las concentraciones menores al 10% se considera como cosmético, concentraciones mayores o iguales al 10% se considera como medicamento.*

3.3.33. NAPROXENO SÓDICO + CAFÉINA

Radicado : 20191130269
Fecha : 10/07/2019
Interesado : Aruna Asesores

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora contestar la siguiente inquietud:

1. Cual es la concentración aprobada de Naproxeno base dentro de la norma farmacológica 19.4.0.0.N40 para las asociaciones de naproxeno sódico + cafeína, dado que actualmente se relaciona:

M01AE02	NAPROXENO SODICO + CAFEINA	TABLETA	220 mg + 50 mg
---------	----------------------------	---------	----------------

Lo que indicaría una concentración de naproxeno base de 200.8 mg / tableta. Sin embargo, revisando los conceptos emitidos por la Sala Especializada de Medicamentos, se encontró:

- Acta No. 40 de 2001, numeral 2.5.3.
Naproxeno 220 mg + cafeína 50 mg. Revisada la información allegada, la Comisión Revisora acepta la asociación propuesta
- Acta No. 11 de 2002, numeral 2.1.12.
Naproxeno 220 mg + cafeína 50 mg. La Comisión Revisora aclara que la condición de venta de la asociación naproxeno 220 mg + cafeína 50 mg es de venta sin fórmula médica.

Por lo que la cantidad de naproxeno sódico sería 202 mg / tableta. Teniendo en cuenta lo anterior, solicito aclarar cual es la cantidad de naproxeno sódico equivalente a naproxeno base para las siguientes asociaciones:

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

M01AE02	NAPROXENO SODICO CAFEINA	+	TABLETA	220 mg + 50 mg
M01AE02	NAPROXENO SODICO CAFEINA	+	TABLETA RECUBIERTA	550 mg + 65 mg

2. De igual manera, solicito aclarar cual es la norma farmacológica para:

M01AE02	NAPROXENO SODICO CAFEINA	+	TABLETA RECUBIERTA	550 mg + 65 mg
---------	--------------------------------	---	-----------------------	----------------

Lo anterior dado que en las normas farmacológicas se relaciona dentro del numeral 19.4.0.0.N40, pero en el Acta No. 46 de 2009 numeral 2.1.2.10 indica la norma farmacológica: 19.4.0.0.N50.

3. Indicar si la información farmacológica referente a indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias relacionada en el Acta No. 46 de 2009 numeral 2.1.2.10, es aplicable para la combinación:

M01AE02	NAPROXENO SODICO CAFEINA	+	TABLETA	220 mg + 50 mg
---------	--------------------------------	---	---------	----------------

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

3.3.34. CITRATO DE CALCIO TETRAHIDRATADO EN GRANULADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCION ORAL

Radicado : 20191118297
Fecha : 21/06/2019

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclaración con respecto al principio activo Citrato de Calcio Tetrahidratado

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(Equivalente a 400 mg de Calcio elemental), el cual se encuentra en el listado de normas farmacológicas numero 8.2.6.N10.

A12AA13	CITRATO DE CALCIO TETRAHIDRATADO	GRANULADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCION ORAL	38.04 g / 100 g
---------	--	---	-----------------

Este se encuentra en el listado de medicamentos de venta libre OTC en combinación con isoflavona de soya y vitamina D. Sin embargo, el interesado quiere obtener un producto únicamente con citrato de calcio tetrahidratado como principio activo. Por tal razón, el interesado solicita que se aclare si es procedente registrar el producto con este principio activo tal como se encuentra en la norma farmacológica previamente indicada, en la modalidad de venta libre.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora le informa al interesado que en la norma farmacológica se encuentra incluido el citrato de calcio. Cualquier solicitud de registro sanitario para este principio activo debera ser sustentada de acuerdo a las indicaciones y usos solicitados y la condición de venta será establecida de acuerdo con lo establecido en la resolución numero 0886 de 2004.

3.3.35. RITONAVIR + LOPINAVIR 10 MG + 40 MG

Radicado : 20191113182
Fecha : 14/06/2019
Interesado : Aruna Asesores

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora indicar si la norma farmacológica 4.1.3.0.N30, avala la combinación RITONAVIR + LOPINAVIR 10 mg + 40 mg, en la forma farmacéutica GRANULOS ORALES en sachet. Lo anterior, dado que, revisando la actual norma farmacológica se encontró:

J05AR10	RITONAVIR LOPINAVIR	+	PELLETS EN CAPSULAS ORALES	10mg + 40mg
---------	------------------------	---	-------------------------------	-------------

De igual manera, el interesado solicita indicar si la información farmacológica relacionada en el Acta No. 09 de 2018, numeral 3.1.6.4, la cual fue conceptuada para la forma farmacéutica pellets orales en cápsula, es aplicable para la forma farmacéutica GRANULOS ORALES en sachet.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

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

3.3.36. DEXTROSA AL 10% USP (DEXTROSA HIDRATADA USP 10,00000 g) 100 mL

Expediente : 1982214
Radicado : 2016130681
Fecha : 12/12/2018
Interesado : Laboratorios Baxter S.A.

Solicitud: El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, para continuar con el trámite de Renovación del Registro Sanitario, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora indicar si en la Norma Farmacológica 10.2.0.0.N10, para el medicamento DEXTROSA SOLUCIÓN INYECTABLE 10% (10 g / 100 mL), la referencia del principio activo Dextrosa abarca tanto su forma anhidra como la monohidratada. En caso que no aplique la norma para la forma hidratada, se solicita la inclusión en Norma Farmacológica del producto Dextrosa Monohidrato 10% solución inyectable (10g/100mL).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que la dextrosa al 10% corresponde a 10% de dextrosa base independientemente si es anhidra o monohidratada por lo tanto deben estar en la misma norma farmacológica.

3.3.37. LIDOCAINE 4%, CAPSAICIN 0.035%, MENTHOL 5%, METHYL SALICYLATE 20%

Radicado : 20191137438
Fecha : 19/07/2019
Interesado : Protered S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la comisión Revisora dar respuesta al siguiente punto:

- Determinar la categoría del producto medicinal el cual es un parche transdérmico para dolores que contiene ingredientes químicos y naturales los cuales son: Lidocaine 4%, Capsaicin 0.035%, Menthol 5%, Methyl Salicylate 20%. La presentación es en caja que incluye 10 parches de 10 x 14 cm. Los parches son distribuidos por una compañía farmacéutica 1st-MedX en los Estados Unidos, registrado por la FDA, registro número NDC 7213-113-15.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El interesado indica que al consultar en las oficinas del Invima en Bogotá sobre los requisitos para el registro del producto, le informaron que esta combinación de moléculas no tiene una categoría en la institución, por lo cual solicita una prueba de análisis para determinar su categoría.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que tal como lo indica el solicitante el parche corresponde a una forma para administrar medicamentos de uso tópico para administración de medicamentos de acción local o sistémica, en este caso se trata de un medicamento para uso analgésico, para solicitar un registro sanitario para un principio activo o mezclas de principios activo se debe proceder a lo señalado en el Decreto 677 de 1995.

3.3.38. WESCOHEX SOLUCION

Expediente : 19999875
Radicado : 20191037491
Fecha : 01/03/2019
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios en Condición Especial de Riesgo de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición:

Cada 100mL contiene Gluconato de Clorhexidina al 20% equivalente a Gluconato de Clorhexidina 2,30 g

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios en Condición Especial de Riesgo de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora evaluar la inclusión en normas farmacológicas de la solución tópica WESCOHEX SOLUCION la cual por cada 100 mL de solución contiene gluconato de clorhexidina (al 20%) equivalente a gluconato de clorhexidina 2,3 %. Así mismo solicita aprobar la siguiente información farmacológica para el producto:

INDICACION: Antiséptico y desinfectante de uso tópico.

CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS: Hipersensibilidad a los componentes. La clorhexidina utilizada como antiséptico por vía tópica no debe ser empleada en pacientes con enfermedades de la piel o heridas que afectan a capas no superficiales de la piel. Mantener fuera del alcance de los niños. Evitar el contacto con los ojos, los oídos y la boca. Si esto ocurriera, enjuagar inmediatamente con agua abundante.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Indicación:

Antiséptico y desinfectante de uso tópico.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la clorhexidina o a cualquier componente.

Pacientes con enfermedades de la piel o heridas que afectan a capas no superficiales de la piel.

Advertencias y precauciones:

Mantener fuera del alcance de los niños.

Uso externo sobre la piel, no ingerir.

No aplicar en ojos, oídos, boca u otras membranas mucosas. Si esto ocurriera, enjuagar inmediatamente con agua abundante.

No debe ser usado en cerebro, meninges u oído perforado.

Aunque la absorción de la clorhexidina a través de la piel es mínima, no puede excluirse el riesgo de efectos sistémicos. Dichos efectos pueden favorecerse en caso de aplicaciones repetidas, por la utilización del producto sobre grandes superficies, con vendaje oclusivo, sobre la piel lesionada y en mucosas.

No debe utilizarse para la asepsia de zonas de punción o inyección, ni para la desinfección de material quirúrgico.

Consérvese en un lugar fresco y protegido de la luz.

Mantener a temperatura inferior de 30°C.

Adicionalmente, la Sala manifiesta que la concentración de principio activo y forma farmacéutica se incluye en la Norma Farmacológica: 13.1.6.0.N10

3.3.39. XARELTO® 10 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 19998726

Radicado : 20181132299 / 20181254462

Fecha : 11/12/2018

Interesado : El Grupo de Apoyo de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora

Composición:

Cada comprimido contiene 10mg de Rivaroxabán Micronizado

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El Grupo de Apoyo de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora establecer si para el producto de la referencia es pertinente complementar el concepto del Acta No. 26 del 2018 SEM numeral 3.1.9.2 en el sentido de:

- Incluir la información asociada a TEV en dosificación y precauciones y advertencias, de acuerdo a la información solicitada en el radicado No. 20181132299
- Excluir de la información asociada a ACV en FA
- Aprobación adicional del Inserto e Información para prescribir versión 12

Inclusión de la siguiente información en dosificación:

PREVENCIÓN DEL TEV: posología y método de administración

Prevención del TEV: Método de administración

Vía oral

Prevención del TEV: Dosis habitual recomendada

La dosis recomendada para la prevención de TEV en cirugía ortopédica mayor es un comprimido de 10 mg una vez al día.

Prevención de TEV: Duración del tratamiento

Después de la cirugía mayor de cadera, los pacientes deben recibir tratamiento durante 5 semanas.

Después de la cirugía mayor de rodilla, los pacientes deben recibir tratamiento durante 2 semanas.

Prevención de TEV: Forma y frecuencia de administración

Un comprimido de 10 mg de Xarelto se debe tomar una vez al día.

Los comprimidos de 10 mg de Xarelto pueden tomarse con o sin alimentos.

La dosis inicial deberá administrarse de 6-10 horas después del final de la intervención quirúrgica, siempre que se haya restablecido la hemostasia.

Prevención de TEV: Dosis olvidadas

Si una dosis se omite, el paciente debe tomar la dosis de 10 mg de Xarelto inmediatamente y continuar al día siguiente con la toma una vez al día, como antes.

Inclusión de la siguiente información en contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Prevención del TEV: Cirugía de fractura de cadera

Xarelto no se ha estudiado en ensayos clínicos de intervención en pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera. Hay datos clínicos limitados de un estudio de no intervención en

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes sometidos a cirugía de los miembros inferiores relacionada con una factura, como cirugía por fractura de cadera.

Exclusión de la siguiente información en dosificación:

Prevención de ACV en FA: Método de administración
Vía oral

Prevención de ACV en FA: Dosis habitual recomendada

La dosis recomendada es de 20 mg una vez al día.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina [CrC]): <50-30 mL/min) la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día.

Prevención de ACV en FA: Método y frecuencia de administración

Un comprimido de 20 mg de Xarelto se debe tomar una vez al día. En pacientes con insuficiencia renal moderada (CrC: <50-30 mL/min) un comprimido de 15 mg de Xarelto se debe tomar una vez al día.

Los comprimidos de Xarelto de 15 mg y 20 mg deben tomarse con alimentos.

Prevención de ACV en FA: Dosis olvidadas

Si se ha olvidado una dosis, el paciente debe tomar Xarelto inmediatamente y continuar con la toma una vez al día, como se recomienda para el día siguiente.

No se debe tomar una dosis doble el mismo día para compensar una dosis olvidada.

Prevención de ACV en FA: Dosis diaria máxima La dosis máxima diaria recomendada es de 20 mg

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe aclarar por qué solicita una IPP versión 12 del 1 de noviembre del 2017 para la presentación de 10 mg comprimidos recubiertos cuando tiene una versión de IPP versión 09 del 1 de noviembre de 2017 que incluye la misma concentración de 10 mg comprimidos recubiertos, puesto que puede constituir un factor de confusión ya que una de las versiones no tiene la indicación de profilaxis de TEV.

3.3.40. NIMESULIDA

Radicado : 20193006128

Fecha : 17/07/2019

Interesado : Grupo de Farmacovigilancia / Asociación Colombiana de la Industria Farmacéutica

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El Grupo de Farmacovigilancia solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, responder de forma amplia, clara, concreta y fundamentada legalmente los siguientes puntos:

1. ¿A parte del boletín No. 5 de la Red de Centros de Información de Medicamentos de Latinoamérica y el Caribe (red CIMLAC), cual es la posición actual y el análisis realizado por el Invima con respecto al consumo de Nimesulida en Colombia y cuales son los soportes técnicos que sustentan esta decisión?
2. ¿Cuántos casos han sido reportados en Colombia con respecto al uso crónico del producto y la aparición de toxicidad hepática idiosincrática graves y fatales?
3. Cuáles fueron los registros sanitarios llamados a revisión de oficio mediante el Acta No. 02 de 2017 segunda parte, numeral 3.2.9 y en que fecha se hizo el llamamiento de los mismos.
4. Si el llamamiento a la revisión de oficio con la recomendación de cancelar los registros sanitarios del producto se hizo en el año 2017, porque a la fecha el Invima sigue otorgando registros sanitarios con el mismo principio activo o ha seguido autorizando renovaciones de los ya existentes
5. Cuales son las medidas tomadas por parte del área de vigilancia y control con respecto a la comercialización de Nimesulida en el mercado en la actualidad.

El interesado solicita se mantenga el uso de Nimesulida para dolor agudo y dismenorrea a partir de los 15 años y se restrinja en caso de Osteoartritis, teniendo en cuenta las consideraciones de la EMA como agencia sanitaria de referencia para Colombia.

Adicionalmente, el interesado solicita una reunión para analizar esta situación y proponer soluciones a la temática expuesta.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora informa que el concepto se encuentra en el numeral 3.3.1 de la presente Acta.

3.3.41. LIMPIADOR DE LA HERIDA-MEDLINE

Radicado : 20191144299
Fecha : 29/07/2019
Interesado : Medline Industries, Inc

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora emitir concepto en cuanto a la clasificación del producto de la referencia, con el fin de determinar si la solicitud del registro sanitario del producto debería ser tramitada como medicamento o como dispositivo medico

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el producto de la referencia no es considerado un medicamento dada su composición y usos.

3.3.42. DENTOXOL

Radicado : 20193004480
Fecha : 29/05/2019
Interesado : Dispositivos Médicos y otras Tecnologías

Solicitud: El Grupo de Dispositivos Médicos y otras Tecnologías solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora emitir concepto sobre si el Dentoxol es considerado un medicamento.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que de acuerdo a la indicación podría ser considerado un medicamento, sin embargo, la composición del producto señalado carece de los elementos necesarios para ser un sustituto de la saliva tales como electrolitos, mucina o metil celulosa, por tanto este producto debería demostrar la eficacia y seguridad para las indicaciones propuestas.

3.3.43. AINEX® TABLETAS

Expediente : 35240
Radicado : 20181000198 / 20191029996 / 20191041675 / 20191108579
Fecha : 08/06/2019
Interesado : Momenta Farmaceutica S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 100 mg de Nimesulida

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones
Antiinflamatorio no esteroide.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes, broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción ventricular izquierda, hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva severa y enfermedad coronaria. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass), enfermedad cerebrovascular, disfunción hepática severa.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Advertencias

Tercer trimestre de embarazo y lactancia. Alergia a sulfonamidas y productos relacionados. Insuficiencia renal grave. (Depuración de creatinina <30 ml/min). Insuficiencia hepática moderada. Hiperlipidemia. Diabetes. Fumadores. Enfermedad arterial periférica. Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas. El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (asa) incrementa el riesgo de ulcera gastrointestinal y sus complicaciones. Se recomienda monitoreo de pruebas hepáticas en tratamientos prolongados. Niños menores de 12 años. Adminístrese con precaución a pacientes ancianos especialmente si padecen de constipación intestinal.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, concepto de la información médica científica y los argumentos de la respuesta al llamado a revisión de oficio.

Antecedentes:

Mediante Resolución No. 2018024951 de 14 de Junio de 2018 el INVIMA ORDENA LA REVISIÓN DE OFICIO del producto, según concepto en Acta No. 02 de 2017 segunda parte numeral 3.2.9., que manifiesta:

"CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos con principio activo nimesulida, con el fin de evaluar a la luz de la información científica actual la real utilidad y seguridad de estos productos"

Lo anterior como consecuencia de las recomendaciones presentadas por el Grupo de Farmacovigilancia:

- Existe en el mercado varias alternativas para manejo del dolor y la inflamación del sistema músculo esquelético en el grupo de antiinflamatorios.
- La nimesulida nunca fue aprobada en Estados Unidos de América, Reino Unido, Canadá, Australia y Nueva Zelanda por su perfil de seguridad. Las agencias de España y Francia aprobaron la comercialización de este medicamento en un principio pero luego la suspendieron. En Francia la Revue Prescrire (Publicación especializada en prescripción de medicamento en Francia), publicó una reevaluación del perfil de seguridad de nimesulida con base en los reportes de eventos adversos hepáticos allegados por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), bases de datos europeas de farmacovigilancia y en una exhaustiva revisión de la literatura. Se reportaron en total 574 casos con lesión hepática (colestasis, ictericia, insuficiencia hepática, hepatitis y muerte por falla hepática).
- En cuanto a la información obtenida de las agencias reguladoras de referencia en Latinoamérica entre las que se encuentran Argentina (ANMAT) en 2009 publicó un boletín en el que informa la cancelación de nimesulida, Perú (DIGEMID) en 2009 suspende el registro sanitario de nimesulida debido al riesgo de hepatotoxicidad, Chile (ISP) en 2017

Acta No. 23 de 2019 SEM

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



suspendió la distribución y comercialización de los medicamentos que contengan nimesulida, Cuba no otorgó registro sanitario para productos que contengan nimesulida. Por su parte Brasil, México y Colombia, contraindican su uso en menores de 12 años y emitieron recomendaciones para su uso en la población adulta en los años 2005, 2012 y 2013, respectivamente.

- La Red de Centros de Información de Medicamentos de Latinoamérica y el Caribe (Red CIMLAC) con el apoyo de la Red de Farmacovigilancia de las Américas, constituida por los representantes del área de Farmacovigilancia de las Autoridad Reguladoras Nacionales y de la OPS/OMS realizó un informe que presenta la evaluación de los riesgos asociados al uso de nimesulida. Este informe fue preparado por participantes de la Red CIMLAC constituida por los Centros de Información de Medicamentos de: Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, El Salvador, Guatemala, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, Uruguay y Venezuela. En él, se recomienda aplicar las medidas regulatorias que crean oportunas frente a la información referida y consignada en este informe de seguridad.*
- Cabe anotar que a nivel regional se han presentado varios casos de hepatotoxicidad asociada al uso de nimesulida, información que se ha obtenido de varias fuentes como revisión de la literatura, Vigibase ® y los centros de farmacovigilancia latinoamericanos (4).*
- Si bien no se han reportado en Colombia casos de mortalidad o hepatotoxicidad fulminante, los estudios internacionales revelan un riesgo relativo mayor en su uso comparado con otros AINEs, por tal razón no se considera que el beneficio del consumo de este producto supere el riesgo.*
- Se recomienda que posterior al análisis de los datos presentados en este informe se determine la conveniencia de cancelar el registro sanitario de los medicamentos que contengan nimesulida.*

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora informa que el concepto se encuentra en el numeral 3.3.1 de la presente Acta.

3.3.44. CIPROTERONA ACETATO

Solicitud: El grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar respecto a la siguiente información:

La Ciproterona Acetato se encuentra incluida en el listado de medicamentos para los cuales es exigible la presentación de estudios de Bioequivalencia (BE) con sus respectivos productos de referencia, conforme a la Resolución 1124 de 2016, indicándose como producto comparador de referencia el producto Androcur® de Bayer.

El producto Androcur® tabletas de Bayer, contiene como único Ingrediente Farmacéutico Activo IFA, Ciproterona en las siguientes concentraciones: Androcur® 50mg indicado como

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



coadyuvante en el tratamiento de carcinoma de próstata, hipersexualidad masculina y el Androcur® de 100mg aprobado con la indicación de tratamiento paliativo del carcinoma de próstata, puede ser indicado solo o en conjugación con cirugía. Hipersexualidad masculina.

Conforme a lo anterior se solicita cordialmente aclaración acerca de si los productos que contienen asociación de Ciproterona Acetato + Etinil Estradiol a los cuales se les han aprobado indicaciones muy diferentes a los productos referidos como comparadores y a concentraciones mucho menores, requieren presentar los estudios de Bioequivalencia (BE) y en caso afirmativo, indicar la forma como sería realizado el estudio.

Antecedentes

1. Ciproterona Acetato Micronizado 2mg / Etinilestradiol Micronizado 0.03mg:

Acta 29 del 2012 numeral 3.1.6.13.

Indicación: Tratamiento del acné tipo conglobata refractario a otros tipos de tratamientos, androgénesis severa previamente diagnosticada en la mujer. Síndrome de ovario poliquístico.

2. Ciproterona Acetato Micronizado 2mg / Etinilestradiol Micronizado 0.035mg:

Acta 04 de 2017 numeral 3.1.14

Indicación: para el tratamiento del acné moderado a severo relacionado a la sensibilidad a andrógenos (con o sin seborrea) y/o el hirsutismo en mujeres en edad reproductiva que son refractarias a otros tratamientos o cuando otros tratamientos no se consideran apropiados. Esto incluye a pacientes con síndrome de ovario poliquístico los cuales requieren tratamiento para estos síntomas.

Para el tratamiento del acné, se debe utilizar este producto cuando la terapia tópica o los tratamientos con antibióticos sistémicos se consideran como no apropiados o no ha habido respuesta terapéutica.

Debido a que el producto es una terapia hormonal estrógeno progesterónica, no se debe utilizar en combinación con anticonceptivos hormonales.

3. Ciproterona Acetato Micronizado 2mg / Etinilestradiol Micronizado 0.020mg:

Acta 29 del 2012 numeral 3.1.6.13.

Indicación: Tratamiento del acné tipo conglobata refractario a otros tipos de tratamientos, androgénesis severa previamente diagnosticada en la mujer. Síndrome de ovario poliquístico.

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

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.3.45. SCAFLAM® 50 mg / mL
SCAFLAM® 100 mg / mL
AINEX® TABLETAS 100 mg
NIMESULIDA 50 mg / mL

Expediente : 20071272
19902262
35240
20087192
Radicado : 20191052050
Fecha : 21/03/2019
Interesado : Eurofarma

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la información que fue sometida como parte de la respuesta al llamado a revisión de oficio emitido por su despacho para los productos que contienen Nimesulida, de acuerdo con lo requerido en el Acta No. 02 de 2017, segunda parte, numeral 3.2.9, como compromiso de la reunión sostenida con el Grupo de Farmacovigilancia para su correspondiente evaluación.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora informa que el concepto se encuentra en el numeral 3.3.1 de la presente Acta.

3.4. ACLARACIONES

3.4.1. DOLEX AVANZADO

Expediente : 20135848
Radicado : 2017156379 / 20181095946 / 20181269300 / 20191088167
Fecha : 13/05/2019
Interesado : Glaxosmithkline Consumer Healthcare Colombia S.A.S.

Solicitud: el interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, aclarar el concepto emitido en Acta No. 08 de 2019 numeral 3.1.5.7, ya que se tienen dos conceptos diferentes en términos de posología, tal como se muestra a continuación:

Acta No. 23 de 2018 SEM numeral 3.1.5.6	Acta No. 08 de 2019 numeral 3.1.5.7
Dosificación y Grupo etario:	Dosificación y Grupo etario:
- Se administra por vía oral únicamente.	- Se administra por vía oral únicamente.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- No exceder la dosis recomendada. - Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia en el periodo más corto de tratamiento. - Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas Adultos (incluyendo personas de la tercera edad) y niños de 12 años en adelante <u>que pesen más de 35 kg</u>: - 1 tableta (500 mg) de acetaminofén, cada 4-6 horas, según sea requerido. La dosis máxima diaria es de 6 tabletas (3000 mg).	- No exceder la dosis recomendada. - Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia en el periodo más corto de tratamiento. - Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas Adultos (incluyendo personas de la tercera edad) y niños de 12 años en adelante: - 1 tableta (500 mg) de acetaminofén, cada 4-6 horas, según sea requerido. - La dosis máxima diaria es de 6 tabletas (3000 mg)
---	--

Sobre el trámite con radicado 2017156379 cursa recurso de reposición interpuesto mediante radicado 20181269300 que aún no está resuelto y sobre el cual se infiere que la Sala Especializada acepta los soportes presentados como respuesta a Auto, con radicado 20181095946 en el sentido de no incluir la frase referente al límite de peso inferior para el grupo etario en el rango posológico “que pesen más de 35 kg”.

En tal sentido, se solicita a la Sala Especializada de Medicamentos que ratifique la posología correspondiente al Acta No. 08 de 2019 numeral 3.1.5.7.

Ahora bien, en el mismo concepto, la Sala Especializada también indica:

2. Respecto a la frase “dolex avanzado es una fórmula que potencia la liberación y absorción de acetaminofén porque se desintegra/se disuelve más rápido; se absorbe a una mayor tasa y tiene una mayor biodisponibilidad* en comparación con las tabletas estándar de acetaminofén. * en los 20-50 min posterior a la administración”, la Sala considera que esta afirmación puede inducir equívocos en su interpretación por cuanto el estudio no aporta una evidencia clínica que demuestre la diferencia entre el producto de la referencia y los productos de liberación convencional.

Dado lo anterior, la Sala ratifica la negación de la información para prescribir e información para el consumidor.

En este punto, nos permitimos informar lo siguiente: Mediante Acta 04 de 2018 numeral 3.1.5.3 y Auto 2018004727 del 10 de Abril de 2018, nos fue requerido: *retirar afirmaciones imprecisas tales como “Dolex Avanzado es una fórmula eficiente” y “se absorbe mejor y tiene una mejor biodisponibilidad”.*

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En respuesta a Auto radicada con No. 20181095946 del 16 de Mayo de 2018, se dio respuesta al Auto anterior en el cual se ajustó la frase de tal manera que fuera lo mas clara posible, siempre sustentada por argumentación y soportes científicos.

Mediante Acta No. 23 de 2018 SEM numeral 3.1.5.6 y Resolución No. 2018040302 del 18 de Septiembre de 2018, se informa “: **Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 04 de 2018 SEM, numeral 3.1.5.3., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información: (...)**

La información para Prescribir y la información para el Consumidor se niegan puesto que no se ajustan al presente concepto”

De lo anterior entendimos como compañía en su momento, que la argumentación y los soportes científicos presentados para soportar esta información fueron suficientes y por lo tanto aceptados por la Comisión. Siendo transparentes manifestamos en el recurso de reposición que desconocimos algún pronunciamiento de carácter público de las razones por las cuales se originó la negación de la Información para Prescribir Versión 01 (octubre 2017) GDS 7.0 e información para el Consumidor Versión 01 (octubre 2017) GDS 7.0 ya que ni se aclara, niega o refuta desde la evidencia científica, la información aportada en respuesta al auto No. 2018004727 y por lo tanto declaramos que asumimos que la negación se debía a la inclusión del texto que piensen mas de 35 kg.

Es así que, teniendo en cuenta que el Foco e el paciente y el respeto por las personas, además de la transparencia y la integridad son valores coporativos de la Compañía, acogemos lo conceptuado en el Acta No. 08 de 2019 numeral 3.1.5.7, en el sentido de eliminar esta mención dentro de la Información para Prescribir

Por lo anterior solicitamos ratificación del concepto emitido en Acta No. 08 de 2019 numeral 3.1.5.7, respecto a la dosificación y aprobación de la Información para Prescribir Versión 04 (mayo 2019) GDS 7.0 e Información para el Consumidor Versión 04 (mayo 2019) GDS 7.0 los cuales han sido ajustados de acuerdo a este concepto.

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

3.4.2. AGUA ESTÉRIL

Radicado : 20191091592
Fecha : 16/05/2019

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Solicitud: El Grupo de Apoyo a la Sala Especializada de Medicamentos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, emita concepto respecto a la siguiente unificación:

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 06 de 2019, numeral 3.1.13.2. SEM, en el sentido de señalar que la unificación que aplica para todos los productos a base de Agua estéril, es como aparece a continuación, y no como en el Acta mencionada:

Volumenes de presentación:

Volúmenes de 1 mL hasta más de 1 L.

Presentación:

Solución estéril para inyección

Indicaciones:

Como solvente para dilución de medicamentos y para uso en irrigaciones.

Contraindicaciones:

Ninguna conocida.

Las contraindicaciones relacionadas con el medicamento añadido (aplica únicamente a los productos con indicación de Solvente para dilución de medicamentos).

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Las extracciones frecuentes de pequeñas cantidades, pueden ocasionar la contaminación del contenido.

El agua para inyección por vía intravenosa puede causar hemólisis si se la inyecta sin mezclarla con el medicamento a diluir. Antes de la disolución de un medicamento, verificar su solubilidad y estabilidad en agua.

No es adecuada para inyección intravascular si antes no se convierte en isotónica mediante un soluto adecuado, de lo contrario causará hemólisis y alteraciones electrolíticas.

En pacientes con la función renal, hepática y/o cardíaca comprometidas, en pacientes de edad avanzada y en pacientes pediátricos las complicaciones relacionadas con un uso incorrecto o no controlado de agua estéril pueden ser más graves.

No contiene antimicrobianos ni otras sustancias agregadas.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las soluciones parenterales deben prepararse bajo condiciones que garanticen que la preparación es estéril.

Para uso en irrigación se debe administrar únicamente para bañar o lavar heridas abiertas o cavidades corporales.

***Cabe resaltar que las advertencias y precauciones aplican de acuerdo con el uso del producto.**

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Los riesgos por el uso durante fertilidad, embarazo y lactancia vienen determinados por la naturaleza del medicamento a disolver.

Embarazo

El agua estéril puede usarse durante el embarazo.

Lactancia

El agua estéril puede usarse durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

La influencia de estéril sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

Dosificación y Grupo Etario:

La posología y la duración del uso dependen de las instrucciones dadas por el medicamento a disolver o diluir.

Para irrigación según indicación de la patología a tratar.

Forma de administración

La forma de administración depende de las instrucciones dadas por el medicamento a disolver o diluir. El medicamento debe reconstituirse o diluirse inmediatamente antes de su uso.

Para irrigación según indicación de la patología a tratar.

Vía de administración:

Enteral

Tópica

Parenteral

Irrigación

Interacciones:

No se conocen interacciones entre el agua para preparaciones inyectables y otros medicamentos.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Se deben tener en cuenta las posibles interacciones entre los diferentes medicamentos que se disuelvan.

Reacciones adversas:

Ninguna conocida si se usa de acuerdo con las instrucciones proporcionadas.

La administración de agua estéril puede provocar hemólisis si se administra sola sin isotonicación previa.

Si existe hiperhidratación pueden aparecer síntomas como cefaleas, náuseas, agitación y desorientación.

La naturaleza del medicamento que se añada al agua estéril determinará la probabilidad de que aparezca cualquier otra reacción adversa.

***Cabe resaltar que la información aplica de acuerdo con el uso del producto.**

Condición de Venta:

Sin fórmula facultativa.

Adicionalmente, en Norma Farmacológica 10.1.0.0.N10 se acepta agua estéril para inyección, y en Norma 10.1.0.0.N20, volúmenes mayores para irrigación.

**3.4.3. META-IODOBENZYL GUANIDINE
THERACAPSODIUM IODIDE (131I)
SODIUM IODIDE (131-I) SOLUTION BP**

Expediente : 19903917 / 19902059 / 19902937
Radicado : 20191110197
Fecha : 11/06/2019
Interesado : GE Healthcare Colombia S.A.S.

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, numeral 3.2.10, en el sentido de informar de forma expresa que a los productos en clasificación radiofármacos, como es el caso de META-IODOBENZYL GUANIDINE con expediente 19903917, THERACAPSODIUM IODIDE (131I) con expediente 19902059 y SODIUM IODIDE (131-I) SOLUTION BP con expediente 19902937, no les aplica el concepto para MEDIOS DE CONTRASTE YODADOS (MCI) establecido en el numeral 3.2.10 del Acta No. 02 de 2017 por cuanto corresponden a grupos terapéuticos diferentes, como lo expresa el código ATC (código ATC para medio de contraste yodados: V08AA, código ATC para productos radiofarmacéuticos para diagnóstico: V09, código ATC para producto radiofarmacéuticos terapéuticos: V10).

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los productos META-IODOBENZYL GUANIDINE, THERACAPSODIUM IODIDE (131I), SODIUM IODIDE (131-I) SOLUTION BP han sido llamados a revisión de oficio en el supuesto de que estos radiofármacos fuesen medios de contraste yodados.

Por favor tener en cuenta que a estos productos no les aplica la comunicación de la Autoridad Health Canada con número de identificación RA-63086, ni la comunicación de seguridad de la FDA de fecha 17 de noviembre de 2015, sobre los cuales se basa el concepto del Acta No. 02 de 2017, numeral 3.2.10.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que los productos relacionados son para uso sistémico y contienen yodo en su molécula deben ser también llamados a revisión de oficio como se establece en el Acta No. 02 de 2017 SEM Segunda parte, numeral 3.2.10 independiente del código ATC.

3.4.4. MITOTANO

Radicado : 20191135990
Fecha : 18/07/2019
Interesado : Valentech Pharma Colombia S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la comisión Revisora, aclaración del Acta 28 de 2018 numeral 3.1.12.3, en el sentido de que el medicamento sea incluido en el listado de medicamentos que requieren presentar bioequivalencia a fin de que se pueda garantizar la seguridad de los pacientes que reciben el medicamento, el cual se importa para grupos de pacientes por encontrarse en el Listado de Medicamentos Vitales no Disponibles.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda la inclusión en el grupo de medicamentos de riesgo (oncolíticos) que deben presentar estudios de biodisponibilidad-bioequivalencia de acuerdo a la Resolución 1124 de 2016.

3.4.5. BACILLUS CALMETTE GUERIN SII ONCO BCG

Radicado : 20191026582 / 20191135686
Fecha : 17/07/2019
Interesado : Silcov S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la comisión Revisora dar respuesta a los siguientes puntos:

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Dar respuesta al derecho de petición con radicado No. 20191026582 del 14 de Febrero de 2019, por cuanto que, si bien en Acta 08 de 2019 SEM numeral 3.1.12.2 la Comisión Revisora de la Sala Especializada de Medicamentos se refirió al producto “BACILLUS CALMETTE GUERIN”, el contenido del conepcto no puede ser tomado como una respuesta a la pretensión expuesta en el documento radicado, dado que a la fecha no se ha dado respuesta bajo los parámetros jurisprudenciales

El interesado adiciona a la pretención principal del documento con radicado No. 20191026582, lo siguiente:

- Corregir el Acta 01 de 2019 por demostrarse suficientemente que el medicamento SII ONCO BCG no se encontraba en ese momento en desabastecimiento
- Que en consecuencia, el Acta 08 de 2019 a su vez sea corregida, por cuanto que es soporte del Acta 01 de 2019, como también se evidenció que por ser violatoria al orden constitucional del debido proceso, como el indebido proceso administrativo de investigación y sustentación a no tomarse en cuenta que a la fecha de su expedición, el titular del registro sanitario del medicamento SII ONCO BCG, contaba con suficiente medicamento para satisfacer el mercado nacional y no como fue manifestado en aras de la discusión, que el riesgo de desabastecimiento no había sido solucionado.

Antecedentes: Acta 08 de 2019 SEM numeral 3.1.12.2
BACILLUS CALMETTE GUERIN

Radicado: 20191026582
Fecha: 14/02/2019
Interesado: Silcov S.A.S

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, retirar del listado de medicamentos vitales no disponibles el medicamento Bacillus Calmette guerín (BCG) polvo liofilizado para reconstituir a suspensión, teniendo en cuenta lo referido en el oficio radicado con el numero 20191026582

CONCEPTO: Una vez revisada la información allegada la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora (SEM) precisa:

- 1. La información de la alerta de desabastecimiento del medicamento BACILLUS Calmette guerín (BCG), se fundamenta en:**
- **Los comunicados emitidos por el importador Silcov S.A.S a los usuarios (comunidad médica) desde septiembre de 2018 donde se informan demoras en**

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

la importación y que se reafirma en mismo tipo de comunicado el 10 de diciembre de 2018 y advierte de al menos 40 días hábiles para solucionarlo.

- *En la recepción de reportes de desabastecimiento por parte tanto del Ministerio de Salud y Protección Social como de un operador logístico.*
- 2. *Para la fecha de inclusión como medicamento vital no disponible existía la información del importador de un stock insuficiente para iniciar tratamiento a cualquier paciente*
- 3. *Revisada la información del expediente del producto de la referencia, el Invima evidencia que el riesgo de desabastecimiento no se ha solucionado, razón por la que esta sala ratifica la inclusión temporal en el Listado de Medicamentos Vitales No disponibles*

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

3.4.6. TRAMADOL

Radicado : 20191084002
Fecha : 07/05/2019
Interesado : Grünenthal Colombiana S.A

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 26 de 2018, numeral 3.4.1, respecto a que propone que las contraindicaciones, precauciones y advertencias queden de la siguiente manera:

1. Tramadol en diferentes formas farmacéuticas

Productos Grünenthal: Tramal inyectable® 50mg, Tramal inyectable® 100mg, Tramal® gotas, Tramal® inyectable, Tramal® Long 50mg, Tramal® Long 100mg, Adolonta® 100mg, Adolonta® 150mg, Adolonta® 200mg

PROPUESTA DE CONTRAINDICACIONES

Tramal® está contraindicado:

- en la hipersensibilidad a la sustancia activa o cualquiera de sus excipientes enumerados en la sección 6. 1,
- en la intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros medicamentos psicotrópicos,

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- en pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la MAO o que los han recibido en el transcurso de las últimas dos semanas (consulte la sección 4.5.),
- en pacientes con epilepsia que no esté controlada adecuadamente con tratamiento,
- para el uso como tratamiento del retiro de narcóticos.

PROPUESTA DE PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

El uso terapéutico concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos, tales como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), inhibidores de la MAO (consulte la sección 4.3), los antidepresivos tricíclicos, triptanos (agonista de los receptores serotoninérgicos usado como analgésico para la migraña) y mirtazapina pueden causar toxicidad por serotonina. El síndrome serotoninérgico es probable cuando se observa una de las siguientes condiciones:

- **Clonus espontáneo**
- **Clonus inducible u ocular acompañado por agitación o diaforesis,**
- **Temblor e hiperreflexia**
- **Hipertonía y temperatura corporal >38°C y clonus inducible u ocular.**

La retirada de los medicamentos serotoninérgicos produce habitualmente una rápida mejora. El tratamiento dependerá de la naturaleza y gravedad de los síntomas.

El uso de opioides puede causar insuficiencia suprarrenal

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

Tramadol puede administrarse únicamente bajo precauciones especiales, a pacientes dependientes de los opioides, con traumatismo craneal, shock, perturbación del conocimiento de origen desconocido, trastornos en el centro respiratorio o de la función respiratoria o con hipertensión intracraneal.

En pacientes susceptibles a opiáceos, tramadol sólo debe ser administrado con precaución.

Se han comunicado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosificación recomendados. Este riesgo puede aumentar si se excede el límite superior de la dosis diaria recomendada (400 mg). Adicionalmente, tramadol puede incrementar el riesgo de que el paciente presente crisis epilépticas si está recibiendo otro medicamento que reduzca el umbral convulsivo (consulte la sección 4.5). Los pacientes epilépticos o aquellos susceptibles a las convulsiones sólo deben ser tratados con tramadol si los beneficios superan los riesgos. Tramadol tiene potencial de dependencia. Un tratamiento a largo plazo puede inducir tolerancia, así como dependencia psíquica y física. En los pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de sustancias, tramadol sólo debería ser administrado durante períodos cortos y bajo estricto control médico.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tramadol no es un sustituto apropiado en los pacientes dependientes de los opioides. A pesar de que es un agonista opioide, tramadol no suprime el síndrome de abstinencia de la morfina.

Tramal® tabletas de liberación prolongada de 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg

Las tabletas de liberación prolongada TRAMAL® contienen lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Tramal® gotas, gotas orales en solución de 100 mg/ml

Las gotas orales TRAMAL® contienen sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

2. Tramadol en combinación con diclofenaco

Productos Grünenthal: Adorlan® tabletas, Adorlan® forte

PROPUESTA DE CONTRAINDICACIONES

- en hipersensibilidad al tramadol, diclofenaco o cualquiera de los excipientes (véase la sección 6.1).
- en intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros medicamentos psicotrópicos.
- en pacientes que toman inhibidores de la MAO o que los tomaron en los últimos 14 días (véase la sección 4.5).
- en pacientes con epilepsia que no está bien controlada con el tratamiento.
- en pacientes con antecedente de broncoespasmo, asma, rinitis o urticaria después de la administración de ácido acetilsalicílico u otro NSAID.
- en pacientes con úlcera péptica o hemorragia gástrica activa o recurrente (al menos dos episodios distintivos de ulceración o hemorragia comprobada).
- en pacientes con antecedente de hemorragia o perforación gastrointestinal en relación con un tratamiento anterior con NSAID.
- en pacientes con hemorragia vascular cerebral u otra hemorragia activa.
- en pacientes con insuficiencia hepática o renal grave.
- en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (véase la sección 4.4).
- durante el último trimestre de embarazo (véase la sección 4.6).
- cirugía de derivación arterial coronaria (bypass)

PROPUESTA DE PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Advertencias

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **El uso terapéutico concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos, tales como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), inhibidores de la MAO (consulte la sección 4.3), los antidepresivos tricíclicos, triptanos (agonista de los receptores serotoninérgicos usado como analgésico para la migraña) y mirtazapina pueden causar toxicidad por serotonina. El síndrome serotoninérgico es probable cuando se observa una de las siguientes condiciones:**
- - **Clonus espontáneo**
 - **Clonus inducible u ocular acompañado por agitación o diaforesis**
 - **Temblor e hiperreflexia**
 - **Hipertonía y temperatura corporal >38°C y clonus inducible u ocular.**
 -

La suspensión de los fármacos serotoninérgicos casi siempre produce una mejoría rápida. El tratamiento depende del tipo y gravedad de los síntomas.

- **El uso de opioides pueden causar insuficiencia suprarrenal**
- **El uso crónico de opioides puede producir disminución de la libido, impotencia o infertilidad**
- Hay reportes de convulsiones en pacientes que reciben tramadol en los niveles de dosis recomendados. El riesgo se eleva cuando las dosis de clorhidrato de tramadol rebasan la dosis límite diaria recomendada. Además, el tramadol eleva el riesgo de convulsiones en pacientes que toman otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo (véase la sección 4.5). Los pacientes con epilepsia o susceptibles a convulsiones sólo deben recibir Adorlan® si la situación es imperiosa.
- El tramadol tiene potencial de dependencia. Con el uso prolongado puede desarrollarse tolerancia y dependencia psíquica y física. En pacientes con tendencia al abuso o dependencia de drogas, el tratamiento con Adorlan® sólo debe hacerse por periodos cortos bajo supervisión médica estricta.
- Adorlan® no es adecuado como sustituto en pacientes dependientes de opioides. Aunque es un agonista opioide, el tramadol no puede suprimir los síntomas de abstinencia de la morfina.
- Debe evitarse el uso concomitante de Adorlan® con NSAID, incluidos inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2.
- Hay reportes de hemorragia, úlcera o perforación gastrointestinales, en algunos casos con resultado letal, con todos los NSAID, incluido el diclofenaco. Ocurrieron en cualquier momento durante el tratamiento, con o sin signos de advertencia o antecedente de eventos gastrointestinales graves.
- El riesgo de hemorragia, ulceración o perforación gastrointestinal es más alto con las dosis ascendentes de Adorlan® en pacientes con antecedente de úlceras, sobre todo con complicaciones de hemorragia o perforación (véase la sección 4.3) y en pacientes ancianos. Estos pacientes deben iniciar con la dosis más baja disponible. En estas personas y las que requieren tratamiento concomitante con dosis bajas de ácido

Acta No. 23 de 2019 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- acetilsalicílico (ASA) u otros medicamentos que aumentan el riesgo gastrointestinal (véase la sección 4.5), debe considerarse el tratamiento combinado con fármacos protectores (p. ej., misoprostol o inhibidores de la bomba de protones) (véase más adelante y la sección 4.5).
- Los pacientes con antecedente de toxicidad gastrointestinal, en particular en la vejez, deben informar cualquier síntoma abdominal inusual (en particular hemorragia gastrointestinal), sobre todo al inicio del tratamiento. Debe tenerse cuidado en pacientes que también reciben medicamentos que elevan el riesgo de úlceras o hemorragia; p. ej., corticoesteroides orales, anticoagulantes como warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores de la agregación plaquetaria, como ASA (véase la sección 4.5).
 - Si se producen hemorragia o úlceras gastrointestinales durante el uso con Adorlan®, el tratamiento debe terminarse.
 - Se requieren vigilancia y asesoría adecuadas para los pacientes con antecedente de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca congestiva leve a moderada, ya que hay reportes de retención de líquido y edema en relación con el uso de NSAID, incluido el diclofenaco.
 - Los estudios clínicos y los datos epidemiológicos sugieren que el uso de diclofenaco, sobre todo en dosis altas (150 mg al día) y por periodos prolongados, se relaciona con un aumento ligero en el riesgo de eventos trombóticos arteriales (p. ej., infarto miocárdico o accidente vascular cerebral).
 - Existen reportes raros de reacciones dermatológicas graves durante el tratamiento con NSAID, en algunos casos con resultado letal, incluida la dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis tóxica epidérmica (síndrome de Lyell) (véase la sección 4.8). El riesgo de tales reacciones parece mayor al inicio del tratamiento, ya que la mayoría de estas reacciones ocurrió en el primer mes de tratamiento. Ante los primeros signos de exantema, lesiones mucosas u otros signos de una reacción de hipersensibilidad, Adorlan® debe suspenderse.
 - Como con otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos, puede haber reacciones alérgicas, incluso reacciones anafilácticas/anafilactoides, sin exposición previa al fármaco. Ante los primeros signos de una reacción de hipersensibilidad después de administrar Adorlan®, el tratamiento debe terminarse. Médicos expertos deben tomar las medidas apropiadas.
 - El diclofenaco puede inhibir de manera transitoria la agregación plaquetaria. Por lo tanto, los pacientes con trastornos de la coagulación deben vigilarse con cuidado.
 - Como otros NSAID, el diclofenaco puede ocultar los síntomas de una infección por sus propiedades farmacodinámicas. Si durante el uso de Adorlan® recurren o se agravan signos de una infección, debe solicitarse al paciente que consulte a un médico de inmediato, el cual debe decidir si está indicado algún tratamiento antiinfeccioso/antibiótico.
 - La administración prolongada de analgésicos puede ocasionar cefalea, que no debe tratarse con un incremento en la dosis del medicamento.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- En general, la ingestión habitual de analgésicos, sobre todo la combinación de varias sustancias analgésicas, puede causar daño renal permanente con riesgo de insuficiencia renal (nefropatía por analgésicos).
- El uso concomitante de Adorlan® y alcohol puede intensificar los efectos colaterales de la sustancia, sobre todo los que afectan el tubo digestivo y el sistema nervioso central.

Precauciones

Para prevenir la sobredosis, no administrar al mismo tiempo medicamentos que contengan diclofenaco o tramadol. En adultos y personas jóvenes mayores de 16 años de edad, la dosis total de diclofenaco no debe rebasar los 200 mg/día, lo que con la combinación en dosis fija resulta en una dosis diaria máxima de tramadol de 200 mg/día.

- Adorlan® puede usarse sólo con mucha cautela en pacientes dependientes de opioides, con lesión céfálica, shock, con nivel de consciencia disminuido por causa desconocida, con trastornos del centro o la función respiratorios, aumento de presión intracraneal.
- En pacientes sensibles a los opiáceos, Adorlan® debe usarse sólo con cautela.
- Los efectos colaterales pueden reducirse con la administración de la dosis más baja durante el periodo más corto necesario para controlar los síntomas (véase la sección 4.2 y los riesgos gastrointestinales y cardiovasculares más adelante).
- En pacientes ancianos, la incidencia de eventos adversos durante el tratamiento con NSAID (como el diclofenaco sódico de Adorlan®) es más alta, en particular la hemorragia y perforación gastrointestinales, en algunos casos con resultado letal (véase la sección 4.2).
- En pacientes con antecedente de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn) los NSAID sólo deben usarse con cuidado, ya que las condiciones del paciente pueden deteriorarse (véase la sección 4.8).
- Los pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica o cerebral sólo deben recibir diclofenaco después de una consideración cuidadosa. Deben hacerse consideraciones similares antes de iniciar el tratamiento prolongado en pacientes con factores de riesgo para eventos cardiovasculares (p. ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo).
- La vigilancia médica estrecha es obligada en pacientes con daño grave de la función hepática (véase la sección 4.3). Si las pruebas de función hepática anormales persisten o se agravan, si aparecen signos clínicos o síntomas consistentes con enfermedad hepática, o si ocurren otras manifestaciones (eosinofilia, exantema), Adorlan® debe suspenderse. La hepatitis puede ocurrir sin síntomas prodrómicos.
- Adorlan® sólo debe usarse después de la consideración cuidadosa del índice beneficio/riesgo en pacientes con:
 - o trastornos congénitos en el metabolismo de la porfirina (p. ej., porfiria intermitente aguda);

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- lupus eritematoso sistémico (SLE) y enfermedad mixta del tejido conectivo (véase la sección 4.8).
- Es necesaria una supervisión médica muy cuidadosa en caso de disfunción renal;
- trastornos de la función hepática;
- justo después de una cirugía mayor;
- pacientes con fiebre del heno, pólipos nasales o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ya que tienen mayor riesgo de reacciones alérgicas. Éstas pueden presentarse en forma de ataques de asma ("asma por analgésico"), edema angioneurótico o urticaria;
- También es necesario poner cuidado especial con pacientes alérgicos a otras sustancias, ya que tienen un riesgo elevado de reacciones alérgicas con la administración de Adorlan®.
- Durante la administración prolongada de Adorlan® deben verificarse la función renal y la biometría hemática a intervalos regulares.

Se aclara que la información solicitada, corresponde exactamente a los textos autorizados previamente en el llamado a revisión de oficio del año 2015 y mediante los cuales se descartó medida sanitaria para los productos con principio activo Tramadol de nuestra compañía.

Adicionalmente, el texto requerido en el llamado a revisión de oficio del año 2018, para el cual el texto fue aprobado mediante oficio del grupo de farmacovigilancia, se incluyó subrayado en el texto para una mejor referencia.

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

3.4.7. CLORHIDRATO DE TRAMADOL + PARACETAMOL

Radicado : 20191044505
Fecha : 12/03/2019
Interesado : Grunenthal - Hamid Mondol

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto del Acta No. 26 de 2018, numeral 3.1.13.8 respecto a:

- Acoger la aprobación emitida en el año 2016 (Acta No. 08 de 2016, numeral 3.11.5) por su despacho para la información de seguridad en contraindicaciones y advertencias.

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



“CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la información previamente aprobada para los productos de la referencia y debidamente justificada mediante radicado 15123061 se ajusta a lo solicitado al concepto emitido en la primera parte del Acta No. 01 de 2015 numeral 3.14.40 para el principio activo tramadol, por lo tanto recomienda dar por terminado el llamado a Revisión de Oficio para los productos de la referencia.”

- Acoger la aprobación emitida en el año 2018 por el grupo de farmacovigilancia, para las advertencias indicadas en el numeral anterior
“Teniendo en cuenta la alerta emitida por la Food and Drug Administration (FDA) sobre el riesgo del uso concomitante de opioides con otros medicamentos como las benzodiacepinas, los antidepresivos y analgésicos indicados en el manejo de la migraña y el comunicado 3000-1070-18 proveniente del Grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos para garantizar la información de seguridad de los analgésicos opioides clasificados según el código ATC de la OMS, se solicita llamarlos a revisión de oficio con el fin de ajustar la información farmacológica en las Advertencias, así:
 - o *Los opioides pueden interactuar con medicamentos serotoninérgicos como antidepresivos y analgésicos indicados en el manejo de la migraña, causando una grave reacción del sistema nervioso central conocida como síndrome serotoninérgico*
 - o *El uso de opioides pueden causar insuficiencia suprarrenal*
 - o *El uso crónico de opioides puede producir disminución de la libido, impotencia o infertilidad”*
- En caso de cambio de postura, acogerse a lo señalado en la Resolución 2007025594 de 2007, Artículo 41, que indica:
“ARTICULO 41. CAMBIO DE POSTURA. *Cuando la Sala, producto de las solicitudes efectuadas por los interesados o de oficio, modifique su postura técnica con respecto a un asunto en particular, deberá motivar al detalle las razones en que sustente dicho cambio”*
- Respetuosamente solicitamos sean evaluados los soportes clínicos y preclínicos allegados mediante este radicado, que soportan la posición de nuestra compañía.
- Teniendo en cuenta el conocimiento científico y los soportes incluidos y justificados en la documentación adjunta, solicitamos eliminar la limitación de dolor agudo en la indicación del producto
- Acorde con el conocimiento científico (reflejado en la información para prescribir y el documento relacionado en el numeral anterior), amablemente solicitamos que en la unificación de las contraindicaciones del principio activo Tramadol, sea eliminado:
 - o Hipersensibilidad a otros medicamentos opioides
 - o Lactancia
 - o Insuficiencia hepática renal
 - o Asma bronquial / hipercapnia

Acta No. 23 de 2019 SEM

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



- o Menores de 18 años

Lo anterior, teniendo en cuenta los soportes presentados que sustentan la no inclusión de esta información en las contraindicaciones del producto

- Con respecto a las advertencias y precauciones especiales de uso, solicitamos amablemente la eliminación o cambio en la redacción (especificado en el documento adjunto) de los siguientes temas:
 - o Uso en pacientes con riesgo de depresión respiratoria
 - o Interacción con los depresores del SNC y los síntomas de la depresión respiratoria en contexto con una sobredosis
 - o Uso concomitante de agonistas-antagonistas opioides (como nalbufina, buprenorfina, pentazocina)
 - o Ocurrencia de convulsiones
 - o Metabolismo a través del CYP2D6
 - o Interacción con drogas serotoninérgicas
 - o Administración en pacientes con dependencia opioides, traumatismo craneoencefálico, shock, disminución del nivel de conciencia de origen desconocido, centro respiratorio o trastorno de la función respiratoria o con presión intracraneal elevada

Lo anterior teniendo en cuenta la evidencia presentada en los documentos soportes, los cuales no sustentan la inclusión de esta información en la sección de advertencias y algunas de ellas se encuentran incluidas en otras secciones de la información para prescribir, como se detalla en el documento que justifica la posición de Grünenthal a la solicitud requerida

- Se solicita tener en cuenta los soportes presentados en relación a la no inclusión de la forma de dosificación indicada
- En relación a las reacciones adversas adicionales (sofocos, reacciones serias de la piel, hipoglucemia), requerimos amablemente eliminarlas, dado que no existe evidencia suficiente que soporte la relación causal entre tramadol o paracetamol y las mismas
- Aceptar la información soporte presentada y los conceptos previos, emitiendo concepto de aprobación de la información de seguridad sustentada y que se encuentra actualizada el producto Zaldiar® con principio activo Tramadol + Paracetamol

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

3.4.8. TAMOXIFENO

Radicado : 20191052353
Fecha : 21/03/2019
Interesado : Laboratorios Blaskov LTDA

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos en Acta No. 09 de 2018, numeral 3.3.1, en el sentido de ajustar el concepto emanado a : “El Tamoxifeno No es un Antineoplasico y No es un Citostatico”, así como el correspondiente ajuste de clasificación que garantice la adecuada ubicación en la clasificación o nota aclaratoria que garantice que los medicamentos del Technical Report Series (TRS 1006), sección 8.3 no requieren áreas especiales de fabricación y que corresponden a “otros medicamentos empleados en el tratamiento del cancer” sin que correspondan a Antineoplásicos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta No. 09 de 2018, numeral 3.3.1, puesto que si bien su uso en el cáncer de mama le confiere usos antineoplásicos esto no confiere un uso citotóxico sino como regulador hormonal (antagonista estrogénico).

3.4.9. DOLEX DURA +

Radicado : 20181071326 / 20191139520
Fecha : 23/07/2019
Interesado : GSK consumer Healthcare S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, aclarar el concepto del Acta No. 14 de 2019 SEM, numeral 3.1.11.2 y reconsideración del concepto de cambio de condición de venta del producto a “Venta bajo fórmula médica”, reiterando que el interés de la compañía es tener claridad del racional aplicado para la toma de decisión de dicho concepto.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta N. 03 de 2014 SEMPB, numeral 3.6.1., y aclara que en caso de necesidad de acuerdo a criterio médico las concentraciones de 500 mg son suficientes para cubrir esas necesidades.

3.4.10. NIMESULIDA

Radicado : 20191069864 / 20191069883
Fecha : 12/04/2019
Interesado : Momenta Farmacéutica / Eurofarma

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora:

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

- Dar claridad acerca del concepto emitido en Acta No. 02 de 2019, numeral 3.7.6, referente al retiro del principio activo Nimesulida de la Norma Farmacológica y el alcance que tiene frente al llamado a revisión de oficio decretado en Acta de la Comisión Revisora No. 02 de 2017, numeral 3.2.9
- Determinar que los procesos de llamado a revisión de oficio no son suspendidos por la decisión tomada en Acta 02 de 2019, numeral 3.7.6 que los mismos deberán continuar hasta que la Administración Sanitaria Invima haya estudiado las respuestas dadas por el titular Momenta Farmacéutica para cada uno de los registros sanitario y como autoridad emita una decisión la cual deberá ser notificada en debida forma
- Determinar que mientras se surten los procesos de llamado a revisión de oficio y sea emitida una decisión por parte de la autoridad sanitaria Invima y notificada en debida forma al interesado, los medicamentos que contienen nimesulida no sean retirados del mercado
- Que la autoridad sanitaria Invima estudie y analice la documentación que se aportó en cada una de las respuestas ha llamado a revisión de oficio, que pretenden demostrar la seguridad y utilidad del producto y que de su valoración sea expedida una decisión en la que conste dicha valoración para que como decisión que se tome, “cumpla” con la obligación de ser “motivada”.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora informa que el concepto se encuentra en el numeral 3.3.1 de la presente Acta.

Siendo las 16:00 del día 20 de Septiembre de 2019, se da por terminada la sesión ordinaria y extraordinaria.

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEM

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEM

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEM

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria SEM

JUDITH DEL CARMEN MESTRE ARELLANO
Directora Técnica de Medicamentos y Productos Biológicos
Presidente SEM

Acta No. 23 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018